

ALAOR SANTOS FILHO

**ESPECTRO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL: ESTUDO
DE SUAS COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS E ASSOCIAÇÃO COM
O PROLAPSO DE VALVA MITRAL**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutor em Saúde Mental.

Área de concentração: Saúde Mental.

Orientador: Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa

RIBEIRÃO PRETO

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

**Elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de São Paulo
Campus de Ribeirão Preto**

Filho, Alaor Santos.

Espectro do transtorno de ansiedade social: estudo de suas comorbidades psiquiátricas e associação com o prolapso de valva mitral. Ribeirão Preto, 2010.

178 p.; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde Mental

Orientador: Crippa, José Alexandre de Souza.

1. Ansiedade Social
2. Espectro
3. Comorbidade
4. Prolapso de Valva Mitral
5. Transtorno de Pânico

FOLHA DE APROVAÇÃO

Alaor Santos Filho

Espectro do transtorno de ansiedade social: estudo de suas comorbidades psiquiátricas e associação com o prolapso de valva mitral.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Saúde Mental.

Área de concentração: Saúde Mental.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe, Anedi, que sempre me apoiou e incentivou nessa aventura da vida acadêmica.

*À Marcela, minha esposa,
por todo o amor, carinho e dedicação.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa, orientador deste estudo e exemplo de profissional. Obrigado pelas valiosas discussões, pela amizade e ensinamentos ao longo destes seis anos de trabalho conjunto.

Ao Prof. Dr. Benedito Carlos Maciel por toda a ajuda no planejamento e desenvolvimento deste trabalho.

À Prof. Dra. Rocio Martin-Santos pelas contribuições no refinamento científico dessa pesquisa, pela amizade e orientação.

Aos Professores Luiz Alberto Hetem e Geraldo Busatto Filho pelas contribuições na análise e discussão dos dados.

Aos Professores Antônio Waldo Zuardi e Jaime Cecílio Hallak pelos ensinamentos e pela ajuda e incentivo no desenvolvimento desta pesquisa.

À colega de pós-graduação Dra. Maria Cecília Freitas Ferrari, minha amiga e incentivadora nos momentos mais complicados. Obrigado pelo companheirismo e por dividir tantas conquistas e aventuras durante todos esses anos de residência, mestrado e doutorado.

Aos colegas da pós-graduação: Clarissa Trzesniak, Maria Gabriela Barboza, Flávia de Lima Osório, Carlos Alberto Baptista, Carolina Menezes Gaya, Luciene Vaccaro de Moraes, Antônio Paulo Angélico, Katia Regina Soares da Silva Burato, Stella Mesquita e à técnica de laboratório Sandra Bernardo que contribuíram nas diferentes fases da coleta e análise de dados e com os quais compartilhei muitos fins de semana aplicando entrevistas e questionários.

Aos cardiologistas Minna Moreira Dias Romano e Thiago Florentino Lascala por todo empenho e colaboração na coleta de dados.

Aos meus irmãos, Ankh, pelas muitas horas dedicadas a me ensinar como lidar com a edição das imagens e tabelas, e Alane, pelo amor e apoio incondicional.

Por fim, agradeço a todos os participantes do estudo que se disponibilizaram a investir seus tempos nas várias fases da coleta de dados.

RESUMO

FILHO, AS. **Espectro do transtorno de ansiedade social: estudo de suas comorbidades psiquiátricas e associação com o prolapso de valva mitral.** 2010. 178f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2010.

Introdução: O transtorno de ansiedade social (TAS) é uma condição que pode ser muito incapacitante, com considerável sofrimento subjetivo, alta prevalência de comorbidades psiquiátricas e impacto negativo no funcionamento psicossocial. Entretanto, existem poucos dados na literatura sobre a possível extensão deste comprometimento nos indivíduos com sinais e sintomas subclínicos do TAS. Além disso, a discussão sobre a associação entre o prolapso de valva mitral (PVM) e os transtornos de ansiedade, particularmente com o transtorno de pânico e o TAS, existe já há cerca de três décadas, mas os resultados publicados não são suficientes para definitivamente estabelecer ou excluir a associação entre essas condições, com prevalências variando de 0 a 57%.

Método: O delineamento metodológico envolveu duas etapas. Na primeira, as comorbidades psiquiátricas e o comprometimento no funcionamento psicossocial foram avaliados em 355 estudantes universitários que haviam sido diagnosticados previamente como TAS (n=141), TAS subclínico (n=92) ou controles (n=122).

Na segunda etapa, um total de 232 voluntários diagnosticados como transtorno de pânico (n=41), TAS (n=89) ou controles (n=102) foram avaliados em ecocardiografia quanto ao PVM. Os exames foram realizados por dois cardiologistas que estavam “cegos” em relação ao diagnóstico psiquiátrico dos participantes. Foram obtidas medidas utilizando os critérios atuais e antigos para o diagnóstico de PVM, para permitir a comparação e generalização dos resultados.

Resultados: A taxa de comorbidade com outros transtornos psiquiátricos foi de 71,6% no grupo TAS e de 50% nos sujeitos com TAS subclínico, ambos significativamente maiores que os controles (28,7%). A presença de comorbidades foi progressivamente maior de acordo com o subtipo e a gravidade do TAS. Quanto ao funcionamento psicossocial o grupo TAS apresentou maior comprometimento que os outros dois grupos em todos os domínios avaliados, e os sujeitos com TAS subclínico apresentaram valores intermediários. Na segunda etapa, os resultados demonstraram que não há diferenças estatísticas entre os grupos quanto à prevalência de PVM, seja pelos critérios ecocardiográficos atuais para o diagnóstico de PVM (visão longitudinal paraesternal: pânico=2,4%, TAS=4,5%, controles=1,0%) ou pelos critérios

antigos (visão apical de 4-câmaras: pânico=2,4%, TAS=4,5%, controles=10,8%; modo-M: pânico=2,4%, TAS=6,7%, controles=4,9%). Também não houve diferenças significativas em relação a outras características morfológicas, como presença de regurgitação mitral, espessamento valvar ou presença de alongamento de cordoalhas.

Conclusões: A prevalência de comorbidades psiquiátricas e o comprometimento no funcionamento psicossocial aumentam progressivamente ao longo do espectro de ansiedade social. O fato de o TAS subclínico apresentar considerável incapacidade e sofrimento em comparação com sujeitos controles justifica uma revisão na validade desses critérios diagnósticos. Por outro lado, não houve associação entre o transtorno de pânico ou o TAS com o PVM em nossos resultados, independente dos critérios diagnósticos utilizados, com prevalências compatíveis com a esperada na população geral. Dessa forma, é preciso desmistificar a relação entre essa alteração cardíaca e o transtorno de pânico e o TAS, pelas repercussões que pode ter para o paciente e em seu tratamento psiquiátrico.

Palavras-Chave: Ansiedade Social, Espectro, Comorbidade, Prolapso de Valva Mitral, Transtorno de Pânico.

ABSTRACT

FILHO, AS. **Social anxiety spectrum: study of this psychiatry comorbidities and the association with the mitral valve prolapse.** 2010. 178f. Thesis (Doctoral) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2010.

Background: Social anxiety disorder (SAD) is a highly disabling condition that causes considerable subjective suffering. It has a high prevalence rate of psychiatric comorbidities and a negative impact on psychosocial functioning. However, few data are available in the literature about the possible extent of this impairment in individuals with subthreshold signs and symptoms of SAD. In addition, the discussion about the association between mitral valve prolapse (MVP) and anxiety disorders, especially panic disorder and SAD, has been going on for over three decades, but the published results are insufficient to establish or to exclude an association between these conditions, with reported prevalence rates ranging from 0% to 57%.

Method: The methodological design involved two stages. In the first, psychiatric comorbidities and psychosocial functioning impairment were evaluated in 355 college students diagnosed with SAD (n=141), subthreshold SAD (n=92) or as healthy controls (n=122) in a previous study. In the second stage, a total of 232 volunteers previously diagnosed with panic disorder (n=41), SAD (n=89) or as healthy controls (n=102) underwent echocardiographic evaluation for MVP. The exams were performed by two cardiologists who were blind to the psychiatric diagnosis of the participants. Measurements based on current and earlier MVP diagnostic criteria were taken in order to permit the comparison and generalization of the results.

Results: The rate of comorbidity with other psychiatric disorders was 71.6% in the SAD group and 50% in subjects with subthreshold SAD, both significantly greater than controls (28.7%). The presence of comorbidities increased progressively according to SAD subtype and severity. Concerning psychosocial functioning, the SAD group had greater impairment than the other two groups in all domains evaluated, and subjects with subthreshold SAD presented intermediate values. In the second stage, the results demonstrated that there were no statistically significant differences among the groups in terms of MVP prevalence, whether using current diagnostic criteria (long-axis view: panic=2.4%, SAD=4.5%, control=1.0%) or earlier criteria (apical four-chamber view: panic=2.4%, SAD=4.5%, control=10.8%; M-mode: panic=2.4%, SAD=6.7%, control=4.9%). Also, there were no significant differences regarding other morphological characteristics, such as presence of mitral regurgitation, mean valve thickness or elongation of chordae.

Conclusions: The rates of psychiatric comorbidities and the psychosocial functioning impairment increase progressively along the spectrum of social anxiety. The fact that subthreshold SAD causes considerable disability and suffering in comparison with control subjects justifies a review of the validity of current diagnostic criteria.

On the other hand, in this investigation no association between panic disorder or SAD and MVP was documented, regardless of the diagnostic criteria used, with prevalence rates similar to those reported for the general population. Thus, it seems necessary to demystify the relationship between this cardiac alteration and panic disorder and SAD in order to avoid unwanted influences for the patient and his psychiatric treatment.

Key Words: Social Anxiety, Spectrum, Comorbidity, Mitral Valve Prolapse, Panic Disorder.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Início e curso natural do TAS	19
Figura 2	Curva de Yerkes-Dodson, representativa da relação entre níveis de ansiedade e desempenho do indivíduo	22
Figura 3	O espectro da ansiedade social	23
Figura 4	Artigos publicados sobre PVM e transtorno de pânico por período de tempo	45
Figura 5	Fluxograma de seleção dos sujeitos com TAS	59
Figura 6	Subtipos do TAS e comorbidades psiquiátricas	75
Figura 7	Gravidade do TAS e comorbidades psiquiátricas.....	76
Figura 8	Escore médios das escalas de ansiedade nos participantes sem outros transtornos psiquiátricos	78
Figura 9	Gravidade do TAS e comprometimento do funcionamento psicossocial pela escala DP.....	82
Figura 10	Subtipos do TAS e comprometimento do funcionamento psicossocial pela escala DP.....	83
Figura 11	Comprometimento do funcionamento psicossocial entre os participantes sem comorbidades	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características metodológicas e demográficas dos estudos de comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade social	27
Tabela 2	Comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade social – I.....	30
Tabela 3	Comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade social – II	31
Tabela 4	Prevalência de prolapso de valva mitral em pacientes com transtorno de pânico - estudos sem grupo controle.....	46
Tabela 5	Prevalência de prolapso de valva mitral em pacientes com transtorno de pânico - estudos com grupo controle	47
Tabela 6	Prevalência de transtorno de pânico em pacientes com prolapso de valva mitral	51
Tabela 7	Características clínicas e demográficas dos grupos pânico, TAS e controle	67
Tabela 8	Características clínicas e demográficas dos grupos TAS, TAS subclínico e controle.....	72
Tabela 9	Prevalência de comorbidades psiquiátricas ao longo da vida nos três grupos.....	74
Tabela 10	Escore médio das escalas e subescalas de ansiedade nos sujeitos dos grupos TAS, TAS subclínico e controle	77
Tabela 11	Escore médio de comprometimento do funcionamento psicossocial avaliado pelas escalas QSG-12 e DP nos sujeitos dos grupos TAS, TAS subclínico e controle.....	79
Tabela 12	Escore médio de comprometimento do funcionamento psicossocial avaliado pela escala LSRDS nos sujeitos dos grupos TAS, TAS subclínico e controle	81
Tabela 13	Comparação da prevalência de PVM e outras medidas ecocardiográficas nos três grupos	85
Tabela 14	Comparação dos critérios diagnósticos antigos de PVM nos três grupos.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	<i>Analysis of variance</i> - Análise de variância
BAI	<i>Beck Anxiety Inventory</i> - Inventário de ansiedade de Beck
BSPS	<i>Brief Social Phobia Scale</i> - Escala breve de fobia social
CCSEB	Critério de classificação socioeconômica Brasil
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DP	<i>Disability Profile</i> - Escala de Liebowitz para heteroavaliação do funcionamento psicossocial
DSM-III	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders – 3th edition</i> - Manual diagnóstico e estatístico de doenças mentais - terceira edição
DSM-IV	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders – 4th edition</i> - Manual diagnóstico e estatístico de doenças mentais - quarta edição
FAEPA	Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência
FFCLRP- USP	Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
GRUTAS	<i>Grupo de TAS</i> – Ambulatório de transtorno de ansiedade social criado no HC-FMRP-USP
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
LSAS	<i>Liebowitz Social Anxiety Scale</i> - Escala de ansiedade social de Liebowitz
LSRDS	<i>Liebowitz Self-Rating Disability Scale</i> - Escala de Liebowitz para autoavaliação do funcionamento psicossocial
MANOVA	<i>Multivariate analysis of variance</i> - Análise multivariada de variância
OR	<i>Odds ratio</i>
PVM	Prolapso de valva mitral
QSG-12	Questionário de saúde geral – 12 itens

SCID	<i>Structured clinical interview for DSM-IV</i> - Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV
SPIN	<i>Social Phobia Inventory</i> – Inventário de fobia social
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> - Pacote estatístico para as ciências sociais
TAS	Transtorno de ansiedade social
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UNIFRAN	Universidade de Franca

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. O transtorno de ansiedade social	16
1.1.1. Comorbidades psiquiátricas e funcionamento psicossocial no TAS.....	20
1.1.2. O espectro da ansiedade social.....	21
1.1.3. Revisão sobre comorbidades psiquiátricas no TAS.....	25
1.2. Prolapso de valva mitral, transtorno de pânico e TAS.....	36
1.2.1. O PVM	38
1.2.2. Sinais e sintomas físicos do PVM.....	40
1.2.3. Ecocardiografia em modo-M	40
1.2.4. Ecocardiografia bidimensional.....	41
1.2.5. Critérios ecocardiográficos atuais para o diagnóstico de PVM	42
1.2.6. Epidemiologia do PVM.....	43
1.2.7. Revisão sobre a associação entre PVM e transtorno de pânico	44
1.2.7.1. Prevalência de PVM em pacientes com transtorno de pânico.....	45
1.2.7.2. Prevalência de transtorno de pânico em pacientes com PVM.....	50
1.2.7.3. Discussão dos achados da revisão sobre PVM e transtorno de pânico	53
2. OBJETIVOS	56
2.1. Objetivos gerais	56
2.2. Objetivos específicos	56
2.2.1. Estudo I	56
2.2.2. Estudo II.....	57
3. MATERIAL E MÉTODO	58
3.1. Estudo I - Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social.....	58
3.1.1. Participantes	58
3.1.2. Grupos do estudo.....	60
3.1.3. Instrumentos de avaliação	61
3.2. Estudo II – Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS	65
3.2.1. Grupos do estudo.....	66
3.2.2. Procedimentos	67
3.3. Análises estatísticas	69
3.4. Aspectos éticos.....	70

4. RESULTADOS	72
4.1. Estudo I - Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social	72
4.1.1. Comorbidades psiquiátricas	73
4.1.2. Escalas de ansiedade	76
4.1.3. Comprometimento do funcionamento psicossocial	78
4.2. Estudo II – Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS	85
4.2.1. Prevalência de PVM.....	85
4.2.2. Avaliação pelos critérios diagnósticos antigos.....	86
5. DISCUSSÃO	88
5.1. Estudo I - Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social.....	88
5.2. Estudo II – Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS	94
6. CONCLUSÕES	99
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
ANEXOS	118
ARTIGOS PUBLICADOS RELACIONADOS À TESE	135

1. INTRODUÇÃO

1.1. O transtorno de ansiedade social

O transtorno de ansiedade social (TAS), também conhecido como fobia social, é caracterizado por medo acentuado e persistente de uma ou mais situações sociais ou de desempenho, nas quais o indivíduo sente que está sendo observado por pessoas fora do seu ambiente familiar ou é exposto à possibilidade de escrutínio pelos outros. Estas situações incluem comer, beber ou escrever diante dos outros, encontrar pessoas que representam figuras de autoridade, falar ao telefone, interagir com estranhos ou pessoas do sexo oposto, usar banheiros públicos, ser o centro das atenções e, principalmente, falar em público, sendo esta a situação precipitante mais comum (Stein e Stein, 2008; Osório, 2008; Furmark *et al*, 1999; Stein *et al*, 1994). Essas situações são evitadas ao máximo, caracterizando a esquia fóbica, e quando são inevitáveis podem causar desde marcante ansiedade antecipatória até ataques de pânico. Os sintomas somáticos comumente relatados no TAS incluem rubor, sudorese, tremores, palpitações, bloqueio da fala, todos observáveis pelas outras pessoas, o que ajuda a aumentar a ansiedade.

É o transtorno de ansiedade mais frequente na comunidade e o terceiro transtorno psiquiátrico mais comum, com uma prevalência ao longo da vida que varia de 5% a 13,3% de acordo com diversos estudos epidemiológicos (Kessler *et al*, 2005; Furmark, 2002; Mathew *et al*, 2001; Kessler *et al*, 1994; Schneier *et al*, 1992). No Brasil, um estudo realizado por Baptista (2007) apontou uma prevalência média do TAS de 11,6% entre estudantes universitários. O TAS pode ser incapacitante e há significativo prejuízo na qualidade de vida (Cramer *et al*, 2005; Furmark *et al*, 2000). No entanto, apesar da alta prevalência e dos prejuízos funcionais associados, ainda é uma condição sub-reconhecida (Pollack, 2001;

Martín-Santos e Crippa, 2003; Crippa, 2009), com apenas 3% dos pacientes adultos sendo diagnosticados adequadamente (Crippa *et al*, 2007; Stein, 2006; Davidson *et al*, 1993).

Segundo Raj e Sheehan (2001), além dos indivíduos com TAS geralmente demorarem a procurar tratamento, quando o buscam isto ocorre mais devido às comorbidades do que pelo TAS em si. Diferentemente dos portadores de outros transtornos de ansiedade, os indivíduos com TAS geralmente se escondem por subestimarem sua condição ou por medo de serem criticados ou avaliados negativamente (Terra *et al*, 2006; Brunello *et al*, 2000; Den Boer, 2000; Figueira *et al*, 1994). Estes indivíduos tendem à automedicação, geralmente com benzodiazepínicos e álcool, com riscos de desenvolverem abuso destas substâncias (Sareen e Stein, 2000). Além disso, na evolução da dinâmica de troca social das pessoas com TAS é evidente a tendência a avaliar negativamente aspectos do próprio desempenho e a interpretar respostas alheias como crítica ou desaprovação, mesmo quando isso não condiz com a realidade (Roth *et al*, 2001; Alden e Wallace, 1995; Rapee e Lim, 1992).

A primeira referência explícita à fobia social foi feita por Janet, no início de 1900, e o termo neurose social foi usado por Schelder, em 1930, para descrever pacientes extremamente tímidos. Na segunda metade do século XX, estimulado pelo pioneirismo dos trabalhos de dessensibilização sistemática de Joseph Wolpe, o interesse pelas fobias e pelo seu tratamento por meio da terapia comportamental foi aumentando. É neste contexto que o psiquiatra inglês Isaac Marks propôs, em 1960, que a fobia social deveria ser considerada como uma categoria distinta dos demais transtornos de ansiedade (Osório, 2008; Furmark *et al*, 2000). Gradualmente estas idéias foram sendo reconhecidas pela Associação Americana de Psiquiatria e, em 1980, a fobia social foi oficialmente incluída como um diagnóstico psiquiátrico independente na terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais - DSM-III (American Psychiatric Association, 1980). Na época era descrita como um medo circunscrito às situações sociais relacionadas a algum desempenho

como falar, comer, beber ou escrever em público, caracterizando-se pela presença de ansiedade diante destas situações específicas. Quando da presença de um maior número de sintomas ou vivências de ansiedade frente a outras situações sociais, como conversas informais ou interações, diagnosticava-se um transtorno de personalidade de evitação e excluía-se o diagnóstico de fobia social.

A partir de meados da década de 1980, com a observação de que tais pacientes respondiam ao tratamento com antidepressivos inibidores da monoaminoxidase, foi sugerido que eles deveriam ser considerados como portadores de fobia social generalizada, ou seja, apresentavam um transtorno de ansiedade e não um transtorno de personalidade (Osório, 2008). Na classificação atual do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), a fobia social ou TAS é considerada como um dos transtornos de ansiedade, sendo caracterizada pelo medo persistente de uma ou mais situações nas quais a pessoa é exposta à possível avaliação por parte dos outros e teme que possa fazer algo ou comportar-se de maneira humilhante ou embaraçosa. Tais manifestações interferem significativamente no funcionamento ocupacional e social e nas inter-relações do indivíduo, causando importante sofrimento psíquico.

Mesmo sendo uma área fértil para a investigação clínica e psicobiológica, o TAS ainda hoje é de certa forma o “patinho feio” dos transtornos ansiosos (Crippa, 2009). Apesar de nos últimos anos terem ocorrido progressos significativos no conhecimento sobre o TAS, especialmente em relação à epidemiologia, diagnóstico, neurobiologia e ao manejo farmacológico e psicoterapêutico do transtorno, pode-se dizer que o TAS tem sido ainda relativamente negligenciado, sendo o número de artigos publicados considerado modesto quando comparado com outros transtornos de ansiedade, como o transtorno de estresse pós-traumático ou o transtorno obsessivo compulsivo, o que é surpreendente se considerarmos que trata-se do transtorno de ansiedade mais comum, que apresenta início precoce, curso crônico e

que a remissão raramente acontece sem adequada intervenção terapêutica (Crippa, 2009; Liebowitz *et al*, 2000).

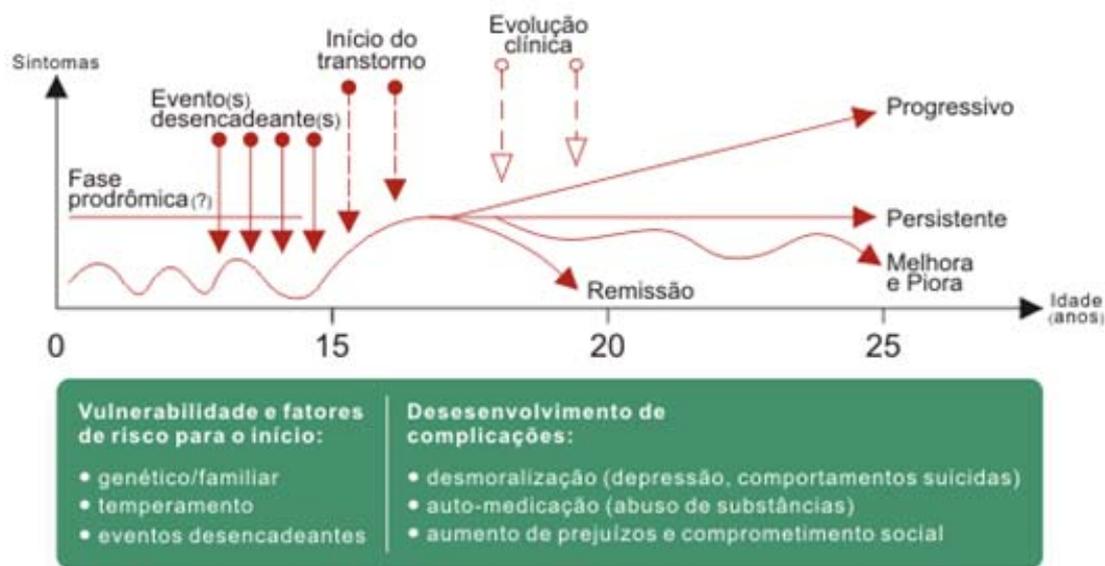


Figura 1 – Início e curso natural do TAS (Adaptado de Wittchen e Fehm, 2003).

A idade média de início está entre os 11 e 15 anos – um período da vida em que a personalidade e habilidades sociais ainda estão sendo desenvolvidas – e o início é seguido por cronicidade e prejuízo que afeta a todas as áreas da vida (Burke *et al*, 1990). Conforme ilustrado na figura 1, na maioria dos casos os sintomas emergem em fases precoces da vida, inicialmente podendo apresentar um curso flutuante, de melhora e piora dos sintomas, e geralmente assumindo na idade adulta um curso progressivo ou persistente (Wittchen e Fehm, 2003; Wittchen *et al*, 1998). Poucos pacientes com TAS irão evoluir com remissão espontânea, sendo comum em estudos epidemiológicos a descrição de duração média do transtorno entre 20 e 40 anos (Wittchen e Fehm, 2003).

1.1.1. Comorbidades psiquiátricas e funcionamento psicossocial no TAS

Devido principalmente ao início precoce (na infância e adolescência na maioria dos casos), mas também à natureza difusa de sua apresentação, o TAS compromete o desempenho acadêmico, as competências interpessoais e, conseqüentemente, limita o desenvolvimento profissional (Culpepper, 2006). Estudos com amostras clínicas e da comunidade têm demonstrado que o TAS é uma condição que pode ser muito incapacitante, que causa considerável sofrimento subjetivo e tem impacto negativo no funcionamento psicossocial, que inclui pior desempenho na escola e no trabalho, risco aumentado de deixar a escola precocemente, reduzida interação social e insatisfação com as atividades de lazer e com a renda (Acarturk *et al*, 2009; Fehm *et al*, 2005; Eng *et al*, 2005; Lochner *et al*, 2003; Wittchen *et al* 2000; Kessler *et al*, 1998; Davidson *et al*, 1994; Schneier *et al*, 1994).

Apesar de ser um transtorno com alta prevalência e causar considerável sofrimento, a grande maioria dos pacientes com TAS não procura atendimento médico, principalmente porque eles não percebem sua condição como um transtorno psiquiátrico ou emocional (Culpepper, 2006; Davidson *et al*, 1993; Acarturk *et al*, 2008). Além disso, cerca de 80% dos pacientes com TAS desenvolverão transtornos psiquiátricos adicionais, particularmente transtornos depressivos, ansiosos e por uso de substâncias (Fehm *et al*, 2008; Acarturk *et al*, 2008; Chartier *et al*, 2003; Magee *et al*, 1996; Merikangas e Angst, 1995).

A avaliação do padrão temporal mostra de forma consistente que o TAS precede o início da depressão na grande maioria dos casos (de Graaf *et al*, 2003; Schatzberg *et al*, 1998; Kessler *et al*, 1996) e alguns estudos também indicam esse padrão de início primário do TAS em relação aos outros transtornos psiquiátricos comórbidos (Chartier *et*

al, 2003). A trajetória desenvolvida de percepção negativa de eventos interpessoais e de preocupação com temas sociais de avaliação pode ter consequências psicossociais adversas, causando expressivo sofrimento psíquico (Schwartz *et al*, 1999; Harmer e Brunch, 1994). Baseados nessas informações, alguns pesquisadores levantaram a hipótese de que o TAS poderia ser um fator de risco para outros transtornos mentais (Schneier *et al*, 1992; Magee *et al*, 1996; Weissman *et al*, 1996), portanto o diagnóstico e a intervenção precoces poderiam prevenir o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos adicionais (Kessler e Price, 1993).

1.1.2. O espectro da ansiedade social

A ansiedade é característica inerente à vida humana. Pode ser caracterizada como o conjunto de manifestações físicas e psicológicas envolvendo o sentimento difuso, desagradável e vago de apreensão, frequentemente acompanhada por sintomas autonômicos, que tanto podem ser experimentadas por indivíduos saudáveis como acompanhar ou caracterizar enfermidades (Longman Dicionário de Psicologia e Psiquiatria, 1984). Sabe-se que certo grau de ansiedade é necessário para motivar um bom desempenho nas mais diversas tarefas, bem como evitar danos físicos ao organismo e prejuízos psicológicos (Trzesniak, 2008; Graeff, 2001).

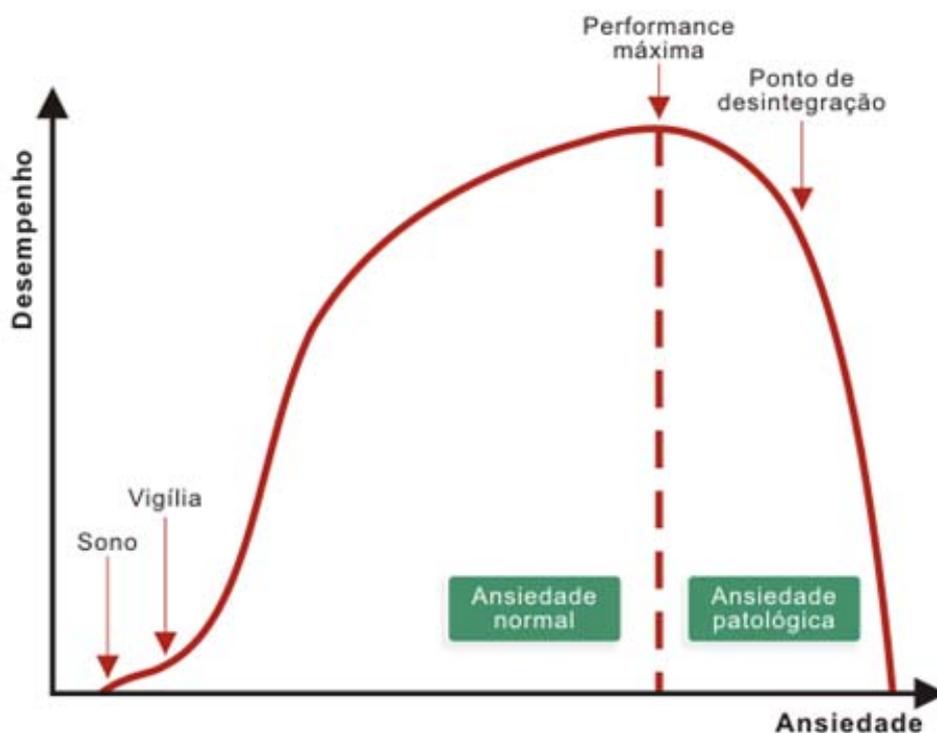


Figura 2 - Curva de Yerkes-Dodson, representativa da relação entre níveis de ansiedade e desempenho do indivíduo (Adaptado de Trzesniak, 2008).

Estudos realizados no início do século XX mostram que há relação direta entre nível de ansiedade e a eficiência do desempenho em tarefas intelectuais, o que pode ser graficamente representado pela clássica curva de Yerkes-Dodson (1908) (figura 2). Contudo, a partir de certo ponto, observa-se comprometimento do funcionamento devido a níveis muito elevados de ansiedade – o que representa um fenômeno de má adaptação tipicamente humano. Acredita-se que quando a ansiedade perde sua função adaptativa original, passando a prejudicar o indivíduo, ela pode ser considerada como patologia funcional em si, restrita à vida deste e nosologicamente circunscrita (Dractu e Lader, 1993). Não há, porém, um limite claro para definir o nível de ansiedade que está associado à performance máxima e, conseqüentemente, uma maneira objetiva de impedir que a ansiedade passe desse ponto. Os critérios que definem clinicamente a ansiedade como patológica são subjetivos e envolvem sofrimento, prejuízo funcional, intensidade e duração das manifestações.

A timidez pode ser definida como um desconforto ou inibição em situações de interação social, geralmente associada à grande preocupação com as atitudes, reações e pensamentos dos outros. Seria um grau de ansiedade em situações sociais um pouco mais elevado, mas ainda saudável e adaptativo. Levando-se em conta que a idéia de um limite diagnóstico implica que os sinais e sintomas ocorram em um espectro de alterações, o TAS, nesse caso, representaria um ponto de maior gravidade em um *continuum* da timidez (Heiser *et al*, 2003; Chavira e Stein, 1999; Lang e Stein, 2001 – Figura 3). Além disso, há diversas similaridades entre os dois constructos. Ambos são caracterizados por manifestações de sintomas de alerta fisiológico e medo de avaliação negativa em resposta a diversas situações sociais. A diferenciação pode ser uma questão de gravidade do quadro disfuncional. A timidez tende a ser transitória e associada a poucos prejuízos ou evitação, enquanto a fobia social tem uma apresentação mais crônica, com comprometimento e evitação substanciais (Chavira e Stein, 1999; Lang e Stein, 2001). No extremo do espectro estaria o transtorno de personalidade esquiva, com uma apresentação marcada por alta interferência dos sinais e sintomas em seu cotidiano e pela cronicidade.



Figura 3 – O espectro da ansiedade social (Adaptado de Lang e Stein, 2001)

Clinicamente, o TAS pode ser diferenciado em subtipo generalizado, que é caracterizado por medo dominante e persistente da maioria das situações sociais e de interação, sendo considerado a forma mais incapacitante, e subtipo específico ou circunscrito, que é definido como o temor de um limitado número de situações sociais ou o medo de situações específicas de desempenho, como por exemplo, falar em público (Ballenger *et al*, 1998; Raj e Sheehan, 2001; Schneier *et al*, 1992). O subtipo circunscrito não é reconhecido atualmente na nomenclatura do DSM-IV (1994). Na literatura clínica e nos estudos científicos, entretanto, a distinção entre o subtipo generalizado e circunscrito é bastante comum. Vale ressaltar que, pelas características do TAS de início precoce e curso persistente ou progressivo dos sintomas, na prática os critérios diagnósticos do TAS generalizado tornam essa categoria muito próxima da definição do transtorno de personalidade esquiva.

O diagnóstico de TAS subclínico foi definido para indivíduos que preenchem os critérios diagnósticos para TAS pelo DSM-IV, com exceção do comportamento evitativo ou dos prejuízos funcionais e/ou ocupacionais decorrentes da ansiedade social (Wittchen *et al*, 2000; Crum e Pratt, 2001). Segundo esses trabalhos, a importância do TAS subclínico pode ser avaliada, por exemplo, pelo fato de eles apresentarem um risco relativo de duas a três vezes maior de abuso e dependência de álcool do que os controles e os portadores do diagnóstico de TAS completo (Crum e Pratt, 2001).

Sobre os limites para os critérios diagnósticos da ansiedade social, há ainda poucos dados e possivelmente essa é uma das explicações para as diferenças de prevalência entre os diversos estudos (Fehm *et al*, 2005). Contudo, alguns autores têm proposto que uma abordagem dimensional para classificar o TAS, conceituando esse transtorno como um *continuum* de gravidade dos sintomas, grau de evitação, sofrimento e comprometimento, e não como um transtorno categórico (baseado em um limite arbitrário), pode ter maior validade para definir suas manifestações (Merikangas *et al*, 2002; Stein *et al*, 2000). (Figura

3). Vale ressaltar que o conhecimento atual sobre a presença de comorbidades e comprometimento no funcionamento psicossocial no TAS foi quase todo construído baseando-se nos limites diagnósticos para esse transtorno estabelecidos pelos sistemas de classificação e diagnóstico atualmente em uso (Fehm *et al*, 2008). Por esse ponto de vista, é fundamental para um melhor entendimento do transtorno a compreensão da extensão da incapacidade funcional e da ocorrência de comorbidades de acordo com a gravidade do TAS e seus subtipos (Ralevski *et al*, 2005; Chartier *et al*, 2003; Perugi *et al*, 2001; Kessler *et al*, 1998) e, ainda mais importante, nos indivíduos com apresentações subclínicas do TAS (Fehm *et al*, 2005; Wittchen *et al*, 2000; Merikangas *et al*, 2002), apesar de haverem poucos estudos na literatura científica envolvendo esses grupos. A demonstração de que sujeitos com sinais e sintomas subclínicos do transtorno apresentam taxas aumentadas de comorbidades e comprometimento psicossocial significativo é altamente relevante. Isto pode indicar a necessidade de maior atenção e cuidados com esse grupo de indivíduos, aumentando a necessidade de uma reavaliação dos critérios diagnósticos atuais, e pode confirmar os benefícios de uma abordagem dimensional para classificar a ansiedade social. Nesse sentido, estudos de comunidade fortalecem essa teoria de que a fronteira do TAS seria mais bem determinada por distinções de gravidade e não por questões qualitativas (Dell'Osso *et al*, 2003; Furmark, 2002; Kessler *et al*, 1998; Furmark *et al*, 2000; Pélioso *et al*, 2000).

1.1.3. Revisão sobre comorbidades psiquiátricas no TAS

Com o objetivo de compilar e discutir de forma crítica os estudos que avaliaram a prevalência de comorbidades psiquiátricas no TAS, foi realizada uma revisão na literatura científica com foco em estudos com amostras comunitárias que fossem relativos a esse tema. O levantamento bibliográfico foi realizado através de consulta aos indexadores eletrônicos

MEDLINE e LILACS, utilizando o cruzamento de palavras-chave referentes ao espectro do TAS (*social phobia, social anxiety, shyness, avoidant*) com palavras-chave referentes a comorbidades (*comorbidity, co-morbidity, comorbidities, co-morbidities, comorbid, co-morbid*), sem restrições de data, sendo selecionados 21 estudos publicados até abril de 2010.

Na tabela 1 são apresentados os dados de metodologia e demográficos dos estudos selecionados.

Tabela 1 – Características metodológicas e demográficas dos estudos de comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade social

Autor	Estudo	País	Ano do Estudo	N Total	N TAS	Instrumento diagnóstico	Critério diagnóstico	Tempo para diagnóstico	Características da Amostra	Idade média de Início	Idade dos sujeitos	Sexo (fem)
Mather et al, 2010	CCHS-CFS	Canadá	2002	8441	-	WHO-CIDI	DSM-IV	Ao longo da vida	Militares	-	16 a 54	14,7%
Ranta et al, 2009	-	Finlândia	2000-01	752	22	K-SADS-PL	DSM-IV	12 meses	Escolares (12 a 17)	-	12 a 17	50,0%
Acarturk et al, 2008	NEMESIS	Holanda	1996-97	7076	340	CIDI	DSM-III-R	12 meses	Populacional	19,3	40,2 (11,6)	63,2%
Fehm et al, 2008	GHS-MHS	Alemanha	1998-99	4174	83	M-CIDI	DSM-IV	12 meses	Populacional	-	18 a 65	66,3%
Ruscio et al, 2008	NCS-R	EUA	2001-03	9282	1143	CIDI	DSM-IV	Ao longo da vida	Populacional	12 a 14	18 ou +	58,0%
Bernstein et al, 2008	-	EUA	2004	453	45	ADIS	DSM-IV	Ao longo da vida	Escolares (7 a 10)	-	8,6 (1,1)	60,0%
Cairney et al, 2007	CCHS 1.2	Canadá	2002	12792	153	CIDI	DSM-IV	12 meses	≥ 55 anos	16,90	55 ou +	67,0%
Vriends et al, 2007	DPS	Alemanha	1996	1396	91	F-DIPS	DSM-IV	Ao longo da vida	Apenas mulheres	11,97	18 a 24	100,0%
Mohammadi et al, 2006	-	Irã	2001	25180	207	SADS	DSM-IV	Ao longo da vida	Populacional	-	37,2 (16,6)	76,8%
Scott et al, 2006	NZMHS	Nova Zelândia	2003-04	12992	-	CIDI	DSM-IV	12 meses	Populacional	-	16 ou +	55,0%
Marmorstein, 2006	MECA	EUA/Pro Rico	2002	1295	90	DISC	DSM-III-R	Ao longo da vida	Crianças/adolescentes	-	9 a 17	50,0%
Grant et al, 2005	NESARC	EUA	2001-02	43093	1983	AUDADIS-IV	DSM-IV	Ao longo da vida	Populacional	15,1	18 ou +	57,6%
Alonso et al, 2004	ESEMeD	Europa*	2001-03	21425	-	WMH-CIDI	DSM-IV	12 meses	Populacional	-	18 ou +	52,0%
Chartier et al, 2003	OHS	Canadá	1990-91	7820	1116	CIDI	DSM-III-R	Ao longo da vida	Populacional	13	15 a 64	-
Lampe et al, 2003	NSMHWB	Austrália	1997	10641	274	CIDI - Auto	DSM-IV	12 meses	Populacional	18,2	18 ou +	54,5%
Merikangas et al, 2002	Zurich Cohort	Suíça	1978-93	591	62	SPIKE	DSM III, IIIR, IV	Ao longo da vida	Coorte - 15 anos	14,5	-	67,0%
Faravelli et al, 2000	Sesto Fiorentino	Itália	1998	2355	155	FPI	DSM-IV	Ao longo da vida	Community Survey	28,3	-	66,0%
Wittchen et al, 1999	EDSP	Alemanha	1995	3021	220	M-CIDI - CAPI	DSM-IV	Ao longo da vida	Adol. e adultos jovens	-	14 a 24	66,4%
Essau et al, 1999	BJS	Alemanha	1996-97	1035	-	M-CIDI - CAPI	DSM-IV	Ao longo da vida	Crianças/adolescentes	-	14,3 (1,7)	76,5%
Magée et al, 1996	NCS	EUA	1990-92	8098	1077	CIDI	DSM-III-R	Ao longo da vida	Populacional	16	15 a 54	58,3%
Schneier et al, 1992	ECA	EUA	1980-85	13537	361	DIS	DSM-III	Ao longo da vida	Populacional	15,5	18 ou +	69,5%

* Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda e Espanha

Os 21 estudos estão distribuídos por quatro continentes, e dois utilizaram amostras de países em desenvolvimento (Mohammadi *et al*, 2006; Marmorstein *et al*, 2006). A maior parte dos estudos foi realizada nos Estados Unidos (n=6) e Alemanha (n=5). Todos os estudos utilizaram amostras da comunidade, e em 11 deles a amostra era representativa da população local (da cidade ou região) (Acarturk *et al*, 2008; Fehm *et al*, 2008; Ruscio *et al*, 2008; Mohammadi *et al*, 2006; Scott *et al*, 2006; Grant *et al*, 2005; Alonso *et al*, 20004; Chartier *et al*, 2003; Lampe *et al*, 2003; Magee *et al*, 1996; Schneier *et al*, 1992).

Além disso, instrumentos padronizados para o diagnóstico dos transtornos psiquiátricos foram utilizados em todos os estudos, apesar de alguns instrumentos não serem específicos para essa tarefa, como no caso do ADIS (Bernstein *et al*, 2008) ou do AUDADIS (Grant *et al*, 2005). Os critérios diagnósticos foram os do DSM, variando do DSM-III, III-R e IV em função do ano de coleta dos dados. Vale ressaltar que o interesse científico pelo tema vem aumentando nos últimos anos e 11 dos 21 estudos foram publicados nos últimos cinco anos. Apesar do diagnóstico de TAS ter sido estabelecido em 1980, com a publicação do DSM-III, o primeiro estudo sobre comorbidades no TAS em amostras de comunidade é de 1992 (Schneier *et al*, 1992).

A idade média de início foi semelhante na maioria dos estudos, variando entre 11 e 19 anos, com exceção de Faravelli *et al* (2000), cuja média foi de 28,3 anos. Quanto ao sexo, em 17 deles havia maior porcentagem de mulheres, com relação média de mulheres/homens de 2:1. Sete estudos (33%) avaliaram a presença de comorbidades psiquiátricas apenas nos últimos 12 meses (Ranta *et al*, 2009; Acarturk *et al*, 2008; Fehm *et al*, 2008; Cairney *et al*, 2007; Scott *et al*, 2006; Alonso *et al*, 2004; Lampe *et al*, 2003), enquanto os demais utilizaram ao longo da vida como critério de tempo.

Quanto aos dados de comorbidades psiquiátricas, há um consenso entre os 21 estudos de que a ocorrência de outros transtornos é altamente prevalente entre os respondentes com

TAS. Nos estudos populacionais a prevalência de outros transtornos psiquiátricos variou de 49,1% a 87,8%. No estudo de Cairney *et al* (2007), cuja amostra é composta apenas por pessoas com 55 anos ou mais, foram encontradas as menores taxas de prevalências (39%), enquanto Essau *et al* (1999) e Bernstein *et al* (2007), avaliando crianças e adolescentes, encontraram as maiores taxas (100% em ambos).

Nas tabelas 2 e 3 são apresentados os dados de prevalência de comorbidades psiquiátricas no TAS e a comparação em relação ao grupo controle (*odds ratio* - OR).

Tabela 2 - Comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade social - I

Autor	Qualquer Transtorno de Humor	Depressão Maior	Distímia	Transtorno Afetivo Bipolar	Abuso de Álcool	Dependência de Álcool	Abuso ou Dependência de Álcool	Qualquer outro Transtorno
Mather et al, 2010	-	4.6 (40.8%)	-	-	-	-	-	6.0 (73.8%)
Ranta et al, 2009	(40.9%)	(18.1%)	(9.1%)	-	-	-	-	(59.0%)
Acarturk et al, 2008	8.8 (40.6%)	7.3 (29.3%)	9.1 (20.3%)	13.1 (11.0%)	(4.6%)	2.7 (7.5%)	-	(66.2%)
Fehm et al, 2008	19.7 (65.3%)	15.9 (50.5%)	20.2 (38.1%)	12.6 (5.7%)	-	3.9 (10.3%)	-	(87.8%)
Ruscio et al 2008	4.8	4.6	6.2	4.6	-	-	2.8	6.1
Bernstein et al, 2008	-	(2.0%)	(4.0%)	-	-	-	-	(100.0%)
Cairney et al, 2007	-	(31.0%)	-	-	-	-	-	(39.0%)
Vriends et al, 2007	(25.3%)	-	-	-	-	-	-	(69.2%)
Mohammadi et al, 2006	-	5.8 (15.0%)	-	7.7 (0.5%)	-	-	-	-
Scott et al, 2006	-	4.9	8.3	6.3	3.5	5.7	-	-
Marmorstein, 2006	1.8	2.5	0.8	-	-	-	-	-
Grant et al, 2005	5.5 (56.3%)	3.3 (34.1%)	3.9 (11.5%)	6.1 (15.8%)	1.2 (20.9%)	2.7 (27.3%)	2.3 (48.2%)	-
Alonso et al, 2004	-	10.2	5.4	-	2.7	2.7	-	(49.1%)
Chartier et al, 2003	-	3.2 (6.5%)	8.2 (8.8%)	8.9 (4.0%)	1.4 (7.2%)	3.1 (9.3%)	-	-
Lampe et al, 2003	2.9 (43.5%)	2.4 (40.5%)	1.5 (12.0%)	-	-	-	1.5 (16.7%)	16.2 (78.1%)
Merikangas et al, 2002	1.9	1.5	3.8	1.9	-	-	1.9	-
Faravelli et al, 2000	-	(40.0%)	-	-	-	-	-	(92.0%)
Wittchen et al, 1999	3.0 (31.1%)	2.7 (25.5%)	5.0 (10.9%)	-	-	-	1.1 (19.4%)	2.8 (72.1%)
Essau et al, 1999	(29.4%)	(23.5%)	(5.1%)	-	-	-	(23.5%)	(100.0%)
Magee et al, 1996	3.7 (41.4%)	3.7 (37.2%)	3.2 (14.6%)	4.6 (5.1%)	1.2 (10.9%)	2.2 (23.9%)	-	4.8 (81.0%)
Schneier et al, 1992	-	4.4 (16.6%)	4.3 (12.5%)	4.1 (4.7%)	2.2 (18.8%)	-	-	-

Valores expressos em odds ratio relativo ao grupo controle e taxa de prevalência (%)

Tabela 3 - Comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade social - II

Autor	Qualquer Transtorno de Ansiedade	Fobias Específicas	Transtorno de Ansiedade Generalizada	Transtorno de Pânico	Agorafobia	Transtorno de Estresse Pós-Traumático	Transtorno Obsessivo Compulsivo
Mather et al, 2010	-	-	8.74 (21.2%)	5.71 (13.7%)	-	4.1 (19.8%)	-
Ranta et al, 2009	(40.9%)	(13.6%)	(18.6%)	(0%)	-	(4.5%)	(4.5%)
Acarturk et al, 2008	8.4 (61.8%)	8.6 (37.0%)	8.9 (16.7%)	12.7 (17.8%)	12.8 (12.4%)	-	14.3 (4.3%)
Fehm et al, 2008	22.2 (71.2%)	6.6 (29.5%)	35.4 (22.2%)	26.4 (25.6%)	20.7 (17.0%)	-	41.5 (11.5%)
Ruscio et al 2008	5.9	5.4	5.2	4.9	11.9	3.9	-
Bernstein et al, 2008	(84.0%)	(36.0%)	(73.0%)	-	-	(2.0%)	(2.0%)
Cairney et al, 2007	-	-	-	(12.8%)	(9.4%)	-	-
Vriends et al, 2007	(49.5%)	-	-	-	-	-	-
Mohammadi et al, 2006	-	295.2 (66.7%)	9.4 (7.7%)	11.0 (12.1%)	-	14.1 (4.8%)	12.9 (17.4%)
Scott et al, 2006	-	6.2	6.4	9.6	28.0	5.1	5.4
Marmorstein, 2006	14.2	4.3	7.5	-	5.8	-	-
Grant et al, 2005	7.4 (54.1%)	6.6 (38.1%)	8.4 (23.3%)	5.7 (22.0%)	-	-	-
Alonso et al, 2004	-	9.7	13.5	11.6	21.6	9.6	-
Chartier et al, 2003	-	4.9 (25.4%)	6.8 (7.4%)	5.1 (5.8%)	7.2 (13.2%)	-	-
Lampe et al, 2003	6.3 (53.4%)	-	3.0 (33.9%)	4.9 (20.6%)	7.8 (17.4%)	1.4 (14.6%)	1.3 (7.7%)
Merikangas et al, 2002	5.0	5.9	3.1	3.6	12.2	-	-
Faravelli et al, 2000	-	-	(41.4%)	(50.0%)	(15.7%)	-	(25.7%)
Wittchen et al, 1999	3.7 (49.9%)	3.7 (43.6%)	2.4 (2.3%)	4.7 (6.2%)	5.5 (8.8%)	6.2 (5.9%)	3.9 (2.3%)
Essau et al, 1999	(100%)	(5.9%)	(0.0%)	(0.0%)	(23.5%)	(0.0%)	(11.8%)
Magee et al, 1996	5.8 (56.9%)	7.7 (37.6%)	3.8 (13.3%)	4.8 (10.9%)	7.1 (23.3%)	2.7 (15.8%)	-
Schneier et al, 1992	-	9.2 (59.0%)	-	3.2 (4.7%)	11.8 (44.9%)	-	4.4 (11.1%)

Valores expressos em odds ratio relativo ao grupo controle e taxa de prevalência (%)

Em relação aos transtornos de humor, há um aumento na prevalência de depressão maior, distímia e transtorno afetivo bipolar em quase todos os estudos que pesquisaram essas variáveis, não sendo significativo para algum desses transtornos apenas quando avaliadas amostras específicas, como crianças (Bernstein *et al*, 2008; Marmorstein *et al*, 2006). A associação com outros transtornos de ansiedade foi positiva em todos os estudos e o transtorno comórbido de ansiedade mais frequente são as fobias específicas. No entanto, de maneira geral os maiores ORs, que representa o aumento do risco em relação aos controles, foram com agorafobia. Quanto ao abuso e dependência de álcool, os 10 estudos populacionais que avaliaram essa variável demonstram também elevadas taxas de comorbidade com o TAS, sendo maior a prevalência de dependência de álcool que de uso abusivo. Em parte isso é compatível com o conceito de que o uso de álcool no TAS tem muitas vezes um papel de “automedicação”, pela função ansiolítica dessa substância (Sareen e Stein, 2000).

Quando os estudos são agrupados para avaliação de acordo com os critérios, instrumentos ou tempo para diagnóstico, nenhuma dessas variáveis é capaz de justificar sozinha a diferença de prevalência nas comorbidades psiquiátricas entre os artigos. No entanto, quando selecionados apenas os estudos populacionais (Acarturk *et al*, 2008; Fehm *et al*, 2008; Ruscio *et al*, 2008; Mohammadi *et al*, 2006; Scott *et al*, 2006; Grant *et al*, 2005; Chartier *et al*, 2003; Lampe *et al*, 2003; Magee *et al*, 1996; Schneier *et al*, 1992) é possível perceber que as taxas de prevalência são mais homogêneas. Ainda em relação à amostra utilizada, nos estudos realizados com crianças (Bernstein *et al*, 2008; Marmorstein, 2006; Essau *et al*, 1999) as prevalências de comorbidades foram mais elevadas, de até 100% dos participantes, particularmente com outros transtornos de ansiedade. Isso poderia significar que o início mais precoce do TAS, ainda na infância, denotaria maior risco de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos concomitantes. Por outro lado, quando avaliados sujeitos com idade mais elevada (Cairney *et al*, 2007), a taxa de comorbidades foi a menor entre os 21 estudos

(39%), sendo mais frequente a presença de transtornos de humor. Nesse estudo a idade média de início do TAS era de 16,9 anos (desvio padrão = 14,4) e foi avaliada a presença de comorbidades utilizando como critério de tempo os últimos 12 meses. Esses achados podem sugerir que muitos casos tenham sofrido restrições mais graves no passado, tendo aprendido a conviver e enfrentar pelo menos parcialmente suas incapacidades.

Levando-se em consideração o conceito de espectro da ansiedade social, é oportuno destacar os resultados de prevalência de comorbidades psiquiátricas em amostras subclínicas do transtorno. Nos estudos de Fehm *et al* (2008) e Merikangas *et al* (2002), foram estabelecidos os grupos subclínico e de sintomas para a ansiedade social. A amostra do grupo subclínico era representada por sujeitos que apresentavam temor acentuado de uma ou mais situações sociais (critério A), porém não preenchiam um dos demais critérios diagnósticos, enquanto o grupo sintomas não preenchia dois ou mais dos demais critérios diagnósticos. Esses estudos demonstraram que a taxa de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos é em média mais elevada no grupo subclínico e no grupo sintomas em comparação ao grupo controle para os principais transtornos mentais, particularmente para os transtornos de ansiedade e de humor, com ORs progressivamente maiores na sequência de gravidade (controles > sintomas > subclínicos > TAS). Por outro lado, no estudo de Ranta *et al* (2009), avaliando escolares de 12 a 17 anos, foi estabelecido o grupo TAS subclínico, composto por sujeitos caracterizados por preencherem todos os critérios do DSM-IV para o TAS exceto o de comprometimento funcional significativo, e não foram encontradas prevalências significativas de comorbidades. A amostra consistia em 29 sujeitos no grupo subclínico e a presença de outros transtornos psiquiátricos foi de 24%.

Ainda sobre a questão do espectro, alguns autores têm sugerido que a timidez persistente na infância pode ter valor preditivo moderado para transtornos de humor e de ansiedade posteriores (Prior *et al*, 2000; Chavira *et al*, 2002; Heiser *et al*, 2003). Em um

estudo sobre o tema, os dados do *National Comorbidity Survey* (NCS) foram reanalisados a partir de uma pergunta do protocolo da pesquisa na qual os participantes eram indagados sobre o quão tímidos eles eram durante a infância, em uma escala de quatro pontos. O nível mais alto foi classificado como timidez infantil excessiva (Cox *et al*, 2005). Dos indivíduos que apresentaram timidez excessiva na infância, 53% das mulheres e 40% dos homens apresentavam critérios diagnósticos para um ou mais transtornos de ansiedade e/ou de humor durante a vida. Porém, quando realizada uma análise multivariada na qual eram consideradas outras covariáveis de desenvolvimento, como elevado neuroticismo, autocrítica e poucos cuidados maternos na infância, o resultado tem significância estatística apenas para o transtorno de estresse pós-traumático nas mulheres e para depressão maior em homens. No estudo de Chavira *et al* (2002) o grupo classificado como excessivamente tímido em uma amostra de estudantes universitários apresentou níveis mais elevados que os controles para depressão maior, sem diferenças estatísticas para os demais transtornos psiquiátricos.

Há poucos estudos avaliando a presença de comorbidades psiquiátricas no transtorno de personalidade esquiva, que representaria o extremo no *continuum* da ansiedade social. No estudo *National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions* (NESARC) foram comparados os sujeitos com transtorno de personalidade esquiva e TAS do subtipo generalizado (Cox *et al*, 2009). 36,4% dos indivíduos com TAS generalizado apresentavam também critérios diagnósticos para o transtorno de personalidade esquiva e a sobreposição entre as duas condições foi maior proporcionalmente ao número de situações temidas. No grupo de indivíduos com transtorno de personalidade esquiva as taxas de comorbidades psiquiátricas foram elevadas e maiores que dos sujeitos com TAS generalizado para os transtornos de humor, transtorno de ansiedade generalizada e abuso/dependência de drogas, além de níveis inferiores nas medidas de qualidade de vida. No estudo de Hummelen *et al* (2007), que utiliza como amostra pacientes de hospitais-dia, a taxa de comorbidades nos

indivíduos diagnosticados com transtorno de personalidade esquiva foi de 97%, sendo de 74% com os transtornos de humor e 68% com os transtornos de ansiedade. Vale ressaltar que neste estudo a amostra não é da comunidade, mas selecionada em hospitais-dia, que significa um grupo com maior gravidade ou mesmo com indivíduos que podem ter procurado o serviço psiquiátrico pela comorbidade que apresentavam.

Há evidências ainda de que o número de medos sociais nos sujeitos com TAS possa estar relacionado à maior chance de ter comorbidades psiquiátricas. Em dois estudos (Vriends *et al*, 2007; Acarturk *et al*, 2008) foram medidas seis situações temidas e o número de comorbidades aumentou progressivamente de acordo com o número de situações. A prevalência de comorbidades ao longo da vida foi de 96,6% e 76% quando havia 5/6 situações temidas, 58% e 62% quando havia apenas uma situação temida, e 19,7% e 16% nos sujeitos sem o diagnóstico de TAS, conforme os dados de Acarturk *et al*, (2008) e Vriends *et al*, (2007), respectivamente.

Outros dois estudos avaliaram a presença de comorbidades dividindo o TAS nos subtipos falar em público e não exclusivamente de falar em público, que de certa forma se aproxima da definição de TAS circunscrito e TAS generalizado. As pessoas com TAS do tipo não exclusivamente de falar em público apresentam mais comorbidades de que as com TAS do subtipo falar em público (Chartier *et al*, 2003; Kessler *et al*, 1998).

Concluindo, é importante destacar o fato de que a prevalência aumentada de comorbidade com outros transtornos psiquiátricos no grupo TAS em relação aos controles é a regra nos diversos estudos avaliados. Esses achados são em parte comparáveis aos relatados em outros transtornos mentais. Conforme avaliado no *National Comorbidity Survey* (NCS - Kessler *et al*, 1994), 56% dos respondentes com a história de ao menos um transtorno psiquiátrico foram diagnosticados com dois ou mais transtornos. Além disso, a prevalência foi também elevada nos estudos que avaliaram grupos subclínicos ou outras subdivisões de

gravidade dentro do espectro do TAS. Apesar da presença de comorbidades ser um achado consistente, há diferenças importantes nas taxas de comorbidades entre os estudos. Essa variação possivelmente é devido à maneira como comorbidade é definida, ao período de tempo considerado, à amostra avaliada e/ou ao tipo de instrumento utilizado. Há ainda poucos estudos sistematizados avaliando amostras subclínicas do transtorno e outras graduações de ansiedade social que pertenceriam ao seu espectro.

1.2. Prolapso de valva mitral, transtorno de pânico e TAS

Além da comorbidade com outros transtornos psiquiátricos, comorbidades clínicas – como o prolapso de valva mitral (PVM) – têm sido associadas com o TAS (Chaleby e Ziady, 1988). De fato, a discussão sobre a possível associação entre o PVM e os transtornos de ansiedade existe há cerca de três décadas, sendo maior o número de estudos sobre a relação entre o PVM e o transtorno de pânico. No entanto, os resultados publicados até o momento não são suficientes para estabelecer ou excluir definitivamente essa possível associação (Margraf *et al*, 1988; Filho *et al*, 2008).

Na década de 1970 a ecocardiografia começou a ser utilizada para o diagnóstico do PVM. A descoberta de um método seguro e de fácil aplicação para o diagnóstico fez com que houvesse uma multiplicação de estudos sobre PVM e a popularização desse diagnóstico na clínica (Weisse 2007; Devereux *et al*, 1987). Por outro lado, uma variedade de pacientes com queixas para as quais não havia uma explicação clínica clara, como dor torácica atípica, taquicardia, tontura, fadiga, palpitações, dispnéia, queixas que podem ocorrer em transtornos de ansiedade, como o transtorno de pânico e o TAS, começaram a ser submetidos à ecocardiografias, sendo, muitas vezes, diagnosticados com PVM (Weisse, 2007). De fato, pacientes com PVM, com transtorno de pânico ou mesmo TAS podem compartilhar diversas

queixas clínicas (Liberthson *et al*, 1986; Weissman *et al*, 1987). Sabe-se que as queixas cardiovasculares estão entre as mais frequentes nos transtornos de ansiedade, são acompanhadas por marcante angústia (Barlow *et al*, 1985; Margraf *et al*, 1987) e que os ataques de pânico são muitas vezes acompanhados de taquicardia (Margraf *et al*, 1987; Shear *et al*, 1987). Essa similaridade em muitos sintomas levou à especulação de que os transtornos de ansiedade, e em particular o transtorno de pânico, pudessem em muitos casos ser causado pelo PVM ou, ao contrário, que os transtornos de ansiedade pudessem conduzir ao PVM (Pariser *et al*, 1978; Pariser *et al*, 1979; Kantor *et al*, 1980; Gorman *et al*, 1981; Chaleby e Ziady, 1988; Katerndahl, 1993). Porém, os achados de pesquisa sobre essa possível conexão, têm sido inconsistentes quanto à força dessa associação. Em indivíduos com transtorno de pânico a prevalência tem variado de 0% a 57%. Com o TAS a associação com PVM em estudo prévio foi de 26,7% (Chaleby e Ziady, 1988). Em ambos os casos a validade dos resultados fica comprometida por problemas como critérios diagnósticos amplamente diferentes para o PVM, falta de confiabilidade dos diagnósticos, avaliadores não “cegos” em relação ao diagnóstico dos participantes e vieses de amostras nos grupos de casos e de controles (Filho *et al*, 2008; Margraf *et al*, 1988).

De acordo com uma revisão recente da literatura sobre o tema que conduzimos (Filho *et al*, 2008), não há estudos sobre a associação de PVM e os transtornos de ansiedade que utilizem os critérios diagnósticos atuais para PVM, apesar dos mesmos terem sido estabelecidos há vários anos. No entanto, ainda hoje tanto os *guidelines* e manuais de cardiologia ou de psiquiatria, quando tratam de PVM ou de transtorno de pânico, respectivamente, citam essa possível associação (ACC/AHA 2006 guidelines; American Psychiatric Association, 2009), deixando claro que, apesar da discussão ser antiga, ainda não está resolvida.

Outra questão importante refere-se à síndrome de hiper mobilidade articular, que é uma alteração benigna do tecido conectivo, e que poderia ter um papel de variável de confusão entre o PVM e os transtornos de ansiedade. Vários estudos têm sugerido que o PVM e a síndrome de hiper mobilidade articular possam compartilhar de mecanismos fisiopatológicos semelhantes (Beighton *et al*, 1999; Pitcher e Grahame, 1982; Lewkonja, 1993; Tamura *et al*, 1994; Morgan e Grahame, 1996), além de que sujeitos com síndrome de hiper mobilidade articular e PVM parecem ter probabilidade cerca de três vezes maior de apresentar transtornos ansiosos do que sujeitos com síndrome de hiper mobilidade articular sem PVM (Bulbena *et al*, 1993). Por outro lado, alguns estudos têm demonstrado uma associação entre os transtornos ansiosos e a síndrome de hiper mobilidade articular (Martín-Santos *et al*, 1998; Bulbena *et al*, 1988; Gago, 1992; Bulbena *et al*, 1993).

Nosso foco no presente trabalho, em relação à associação com o PVM, é avaliar a relação desta alteração cardíaca com o transtorno de pânico e com o TAS, com o intuito de concluir, de forma mais objetiva, se há realmente alguma associação entre esses transtornos.

1.2.1. O PVM

Nos anos 60, Barlow e Bosman (1966), usando a cineangiografia ventricular esquerda, foram quem primeiro identificaram a origem mitral do murmúrio sistólico tardio que, posteriormente, foi nomeado por Criley *et al* (1966) como Prolapso de Valva Mitral.

A valva mitral separa o átrio do ventrículo esquerdo. Consiste em um folheto anterior e um posterior, que normalmente se fecham completamente quando o sangue é ejetado para dentro da aorta durante a sístole ventricular, prevenindo assim o refluxo do sangue para o átrio esquerdo. O prolapso dessa valva é o deslocamento de um ou ambos os folhetos da valva mitral para dentro do átrio esquerdo durante a sístole (Devereux *et al*, 1987), geralmente

acompanhado de um espessamento anormal do folheto. Quando o abaulamento dos folhetos é capaz de romper suas posições normais, pode haver a regurgitação do sangue para dentro do átrio esquerdo (Playford e Weyman, 2001).

O PVM tem sido associado com sérias complicações, tais como endocardite bacteriana, regurgitação mitral grave e morte súbita (Devereux *et al*, 1989). Infelizmente, o nosso atual conhecimento sobre a prevalência, taxas de complicação, e de transtornos associados ao PVM tem sido bastante limitado, devido principalmente ao uso de diferentes técnicas e critérios diagnósticos e problemas na seleção de voluntários nos estudos. No entanto, sabe-se que o PVM é, nos Estados Unidos, a principal causa de regurgitação mitral isolada que requer substituição ou reparo valvar (Chavez e Cosgrove, 1988; Olson *et al*, 1987; Waller *et al*, 1982).

O PVM é comumente diagnosticado durante um exame físico ou descoberto acidentalmente em exame ecocardiográfico feito por outras razões, ou encontrado quando complicações mais importantes do prolapso se manifestam (Hayek *et al*, 2005).

Desde o início da década de 1970, a ecocardiografia é sugerida como sendo o método ideal para acessar e diagnosticar de forma não invasiva o PVM (Devereux *et al*, 1987). Com a disseminação do uso da ecocardiografia ocorreu uma epidemia de diagnósticos de PVM, especialmente entre mulheres jovens (Hayek *et al*, 2005; Warth *et al*, 1985) e a associação desta condição com diversas outras patologias, como por exemplo a síndrome de hiper mobilidade articular (Grahame *et al*, 1981; Pitcher e Grahame, 1982; Mishra *et al*, 1996).

Desde essa época a compreensão sobre a anatomia normal e anômala da valva mitral evoluiu muito (Hayek *et al*, 2005; Weisse 2007). Contudo, mudanças contínuas nas técnicas ecocardiográficas utilizadas e nos critérios diagnósticos de PVM têm obscurecido o problema e dificultado a generalização dos achados (Levine e Weyman, 1984). Atualmente, novos critérios ecocardiográficos foram estabelecidos, baseados no conhecimento da estrutura

tridimensional da valva mitral (Levine *et al*, 1987), e validados baseando-se na associação do PVM com complicações (Levine *et al*, 1988).

1.2.2. Sinais e sintomas físicos do PVM

Na ausculta de pacientes com PVM a presença de um estalido mesossistólico e de um sopro sistólico tardio são considerados suas marcas diagnósticas (Barlow e Pocock, 1988; Perloff *et al*, 1986). Porém, assim como os demais aspectos diagnósticos de PVM, essas alterações na ausculta variam muito entre os diversos estudos. Além disso, os trabalhos mais recentes relatam uma baixa associação entre esses sinais e a presença de PVM (Marks *et al*, 1989; Freed *et al*, 1999), não podendo ser considerado um método específico ou confiável.

Palpitações, dispnéia, tontura, dor torácica, síncope, ansiedade são os sintomas mais descritos em estudos não controlados como associados ao PVM. Entretanto, em estudos de comunidade, não foram encontradas diferenças na prevalência de sintomas entre sujeitos com e sem PVM, tanto em estudos que utilizaram critérios antigos quanto atuais de PVM (Freed *et al*, 1999; Devereux *et al*, 1989; Labovitz *et al*, 1988; Rueda e Arvan, 1988; Savage *et al*, 1983).

1.2.3. Ecocardiografia em modo-M

Após a publicação de alguns estudos na década de 70, a ecocardiografia em modo-M começou a ser vista como o método não invasivo ideal para visualizar o movimento anormal da valva mitral prolapsada (Dillon *et al*, 1971; Kerber *et al*, 1976). Esse procedimento em poucos anos se difundiu como método diagnóstico para o PVM, mas desde o início com qualidade questionável, havendo grande variabilidade na frequência populacional do diagnóstico. Apesar do movimento sistólico tardio do folheto posterior ter sido descrito na

época como um critério diagnóstico específico, conforme descoberto posteriormente o modo-M apresenta um potencial viés de aquisição. De acordo com a maneira que o transdutor é posicionado sobre o tórax é possível produzir o diagnóstico de PVM em 40 a 55% das pessoas com valva mitral normal (Weiss *et al*, 1975; Markiewicz *et al*, 1978; Gilon *et al*, 1999).

Alguns pesquisadores estudaram a confiabilidade desse método diagnóstico e os resultados obtidos foram desanimadores. Dager *et al* (1989) encontraram baixos índices de confiabilidade interavaliador (Kappa = 0,11) e teste-reteste (Kappa = 0,41). Gorman *et al* (1986) investigaram uma série de 15 pacientes com transtorno de pânico que foram avaliados independentemente por dois cardiologistas experientes e verificaram que, enquanto o primeiro detectou nove casos de PVM, o segundo cardiologista não fez o diagnóstico em nenhum sujeito.

Assim, todos os estudos com o modo-M parecem apresentar um potencial viés de aquisição, um fato que levantou a hipótese de que este método seja pouco confiável e de validade questionável quando utilizado isoladamente.

1.2.4. Ecocardiografia bidimensional

Com o advento da ecocardiografia bidimensional foi possível visualizar melhor a valva mitral, sua relação com as estruturas adjacentes e estabelecer critérios mais consistentes para o PVM. Inicialmente, porém, os critérios utilizados com essa técnica também produziram um excesso de diagnósticos. Isso ocorreu devido à equivocada hipótese de que o anel mitral fosse plano. De acordo com essa hipótese, o deslocamento dos folhetos acima do plano do anel mitral tanto na visão apical de 4-câmaras quanto na visão paraesternal longitudinal seria considerado diagnóstico de PVM (Hayek *et al*, 2005). Usando esses critérios, Warth *et al* (1985) documentaram uma prevalência de PVM de 35% em adolescentes que haviam sido pré-selecionados para serem “normais”.

No fim dos anos de 1980, Levine *et al* (1987, 1988, 1989) redefiniram o conhecimento sobre a anatomia da valva mitral normal e conseqüentemente sobre o seu prolapso. Usando imagens de eco tridimensional, mostraram que o anel mitral era de fato na forma de sela, com suas porções mais superiores situadas anterior e posteriormente. Imagens em planos que incluem os pontos baixos da sela podem mostrar deslocamento do folheto acima do anel durante a sístole, em direção ao átrio esquerdo, enquanto imagens do mesmo sujeito em planos que incluem os pontos altos do plano podem mostrar o mesmo folheto abaixo do anel mitral. Essa geometria cria a possibilidade de diagnósticos falso-positivos de PVM na visão apical de 4-câmaras da ecocardiografia, com folhetos aparecendo acima do plano do anel quando na realidade a anatomia da valva está normal (Levine *et al*, 1987). Além disso, pacientes diagnosticados como apresentando PVM baseado somente em imagens obtidas na visão apical de 4-câmaras, mas não na visão longitudinal, não apresentavam risco mais elevado de terem complicações, como regurgitação mitral, dilatação de átrio esquerdo ou espessamento de folhetos mitrais quando comparados com pacientes que não tinham PVM (Marks *et al*, 1989; Levine *et al*, 1988; Jeresaty *et al*, 1975). Possivelmente estava sendo diagnosticado PVM em pessoas com variantes normais da valva mitral, em função de suas queixas e por estarem procurando uma avaliação. Em resumo, somente valvas mitrais que apresentam prolapso na visão longitudinal da ecocardiografia podem ser consideradas como tendo de fato PVM.

1.2.5. Critérios ecocardiográficos atuais para o diagnóstico de PVM

Após a ecocardiografia ter percorrido todo esse caminho de avanços no diagnóstico de PVM, hoje há critérios melhor estabelecidos para a definição dessa condição cardíaca. O prolapso é definido como o deslocamento durante a sístole de um ou ambos os folhetos

mitrais por mais do que 2 mm acima do ponto mais alto do plano anular, detectado na visão longitudinal da ecocardiografia bidimensional, com ou sem espessamento dos folhetos (Playford e Weyman, 2001; Hayek *et al*, 2005). Os 2 mm foram definidos através de estudos que mostraram que além deste limite há um aumento na prevalência de complicações (Levine *et al*, 1988; Levine *et al*, 1989). Além disso, o prolapso com espessamento dos folhetos da valva maior do que 5 mm é classificado como clássico, enquanto que prolapso com espessamento menor do que 5mm é considerado como não clássico (Marks *et al*, 1989).

1.2.6. Epidemiologia do PVM

A prevalência de PVM tem variado dependendo das características da população estudada, do método empregado e dos critérios utilizados para o diagnóstico. Em estudos comunitários mais antigos, utilizando o modo-M, a prevalência variou de 4% a 7 % na população geral (Devereux *et al*, 1987; Levy e Savage, 1987), enquanto que na versão do estudo Framingham conduzida na década de 1980, um dos maiores estudos de coorte para doenças cardiovasculares, a prevalência global de PVM foi de 5% (Savage *et al*, 1983).

Usando os critérios ecocardiográficos mais recentes, de acordo com a versão mais atual do estudo Framingham (Freed *et al*, 1999), foi encontrada uma prevalência de 2,4% na população geral. Essa diferença está associada com a maior especificidade dos critérios atuais, porém sem resultar em perda de sensibilidade para a detecção de complicações (Marks *et al*, 1989; Vivaldi *et al*, 1994).

Além disso, os estudos com o modo-M sugeriam diferenças na prevalência de acordo com a idade, com pico no início da vida adulta e declínio nas décadas seguintes (Levy and Savage, 1987). Com os novos critérios há uma distribuição regular dos 30 até os 80 anos (Freed *et al*, 1999), o que é mais consistente com a fisiopatologia dessa anormalidade. Assim,

uma vez estabelecidas as alterações mixomatosas da valva, elas até podem progredir, mas não desaparecer com o tempo. A maioria dos estudos sugere ainda que o prolapso seja menos prevalente em crianças, tornando-se mais perceptível durante a adolescência (Warth *et al*, 1985; Ohara *et al*, 1991).

Ainda sobre o estudo Framingham, não ocorreram diferenças quanto ao sexo, novamente contrastando com os resultados previamente obtidos com o modo-M, que em geral descrevem maior prevalência em mulheres do que em homens (Levy e Savage, 1987). As razões para isso não são claras, mas é possível que a presença de tecido mamário faça com que sejam utilizadas inclinações diferentes do transdutor na aquisição das imagens de mulheres em modo-M, produzindo diagnósticos falso-positivos de PVM (Markievicz *et al*, 1978).

1.2.7. Revisão sobre a associação entre PVM e transtorno de pânico

Foi realizada uma revisão bibliográfica dos estudos relativos à prevalência tanto de PVM no transtorno de pânico quanto de transtorno de pânico no PVM, com o objetivo de fazer um levantamento do conhecimento atual sobre o tema e discutir os critérios utilizados para o diagnóstico de PVM nos diversos estudos (Filho *et al*, 2008). Os indexadores eletrônicos MEDLINE, LILACS e EMBASE foram pesquisados, utilizando as palavras-chave *panic* e *mitral*, sem restrições de data, sendo selecionados 40 artigos.

Baseados na sobreposição de manifestações clínicas, Pariser *et al*, em 1978, foram quem publicaram o primeiro relato de caso levantando a hipótese de uma associação entre o PVM e o transtorno de pânico. Dois anos depois, o transtorno de pânico foi incluído no DSM-III como uma entidade diagnóstica distinta e a partir de então houve um grande interesse pelo tema, com a produção de muitos estudos com metodologias e resultados bastante variados. No fim da década de 80, após a redefinição dos critérios diagnósticos de PVM, ocorreu um

gradativo declínio no número de publicações sobre essa possível associação, sendo que após o ano 2000 nenhum artigo foi publicado. A distribuição dos artigos sobre o tema conforme o período de publicação está ilustrada na figura 4.



Figura 4 – Artigos publicados sobre PVM e transtorno de pânico por período de tempo^a

^a Artigos identificados através de buscas no MEDLINE, LILACS e EMBASE usando as palavras-chave *Panic* e *Mitral*.

Para facilitar a demonstração dos resultados, os artigos estão separados em dois grandes grupos: (a) estudos que avaliam a prevalência de PVM em pacientes com transtorno de pânico; (b) estudos que avaliam a prevalência de transtorno de pânico em pacientes com PVM.

1.2.7.1. Prevalência de PVM em pacientes com transtorno de pânico

Há 29 estudos sobre PVM em pacientes com transtorno de pânico ou agorafobia. Os estudos sem e com grupo controle são apresentados nas tabelas 4 e 5, respectivamente. A distribuição dos resultados ocorre de maneira bimodal, havendo um grupo que relata baixas frequências, de 0-10%, e outro que relata altas frequências, de 25% a 57%.

Tabela 4 - Prevalência de prolapso de valva mitral em pacientes com transtorno de pânico - estudos sem grupo controle

Estudo	Amostra	N (feminino/masculino)	Idade (idade média)	Critério de PVM	Resultados (% com PVM)
Pariser et al, 1979	Pacientes com ataques de pânico	17 (9/8)	21-53	Ausculta/eco modo-M	35%
Kathol et al, 1980	Pacientes com transtornos de ansiedade	26 (12/14)	17-57 (36)	Ausculta/eco modo-M	4%
Leor e Markiewicz, 1981	Soldados com neurose de ansiedade	42 (0/42)	(24)	Ausculta/eco modo-M	9,5%
Gorman et al, 1981	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia	20 (15/5)	27-58 (40)	Ausculta/eco modo-M	50%
Grunhaus et al, 1982	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia	23 (15/8)	22-54 (35,4)	Ausculta/eco modo-M	30%
Bass e Wade, 1984	Pacientes com neurose de ansiedade/depressão	40 (NR)	31-65	Ausculta/eco modo-M e 2D	0%
Hickey et al, 1983	Pacientes com agorafobia	50 (42/8)	21-67 (36)	Ausculta/eco modo-M	0%
Mavissakalian et al, 1983	Pacientes com agorafobia e ataques de pânico	54 (46/7)	(36,7)	Ausculta/eco modo-M	5,5% PVM definido 7,5% PVM provável
Chan et al, 1984	Pacientes com transtornos de ansiedade	19 (NR)	(34)	Ausculta/eco 2D	0%
Harbauer-Raum e Strian, 1985	Pacientes com transtorno de pânico	27 (NR)	(38)	Ausculta/eco modo-M	7,4%
Liberthson et al, 1986	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia	131 (84/47)	20-63 (38)	Ausculta/eco 2D	34% PVM definido 5% PVM provável
Caetano , 1986	Pacientes com transtorno de pânico	50 (36/14)	(35)	Eco modo-M e 2D	36%
Matuzas et al, 1987	Pacientes com ataques de pânico	65 (49/16)	(36,9)	Eco modo-M e 2D	57%
Min e Lee, 1987	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia	86 (49/37)	17-58 (39,3)	Eco modo-M	0%
Matuzas et al, 1989	Pacientes com transtorno de pânico	82 (48/34)	21-65 (31,6)	Eco modo-M e 2D	47,5%
Dager et al, 1989	Pacientes com ataques de pânico	50 (NR)	NR	Eco modo-M	10%
Cordás et al, 1991	Pacientes com transtorno de pânico	65 (37/28)	19-67 (39,8)	Ausculta/eco modo-M e 2D	36,9%
Yang et al, 1997	Pacientes com transtorno de pânico com início <1 ano	24 (14/10)	(37,7±10,6)	Eco 2D	25%
	Pacientes com transtorno de pânico com início >10 anos	21 (10/11)	(58,6±11,3)		29%

Abreviações: eco 2D = ecocardiografia bidimensional; NR = não relatado; PVM = prolapso de valva mitral.

Tabela 5 - Prevalência de prolapso de valva mitral em pacientes com transtorno de pânico - estudos com grupo controle

Estudo	Amostra	N (feminino/masculino)	Idade (idade média)	Critério de PVM	Resultados (% com PVM)
Venkatesh et al, 1980	Pacientes com transtorno de pânico	21 (15/6)	21-62 (37)	Ausculta/eco modo-M	38,1%
	Funcionários do hospital	20 (14/6)	23-62 (37)	Ausculta/eco modo-M	10%
Kantor et al, 1980	Pacientes com tr de pânico/agorafobia c/ história de palpitações	25 (25/0)	(41,9)	Ausculta/eco modo-M	32%
	Funcionários do hospital	23 (23/0)	(42)	Ausculta/eco modo-M	8,7%
Shear et al, 1984	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia	25 (14/11)	(35,8)	Eco modo-M	8%
	Conjuges de pacientes com PVM	25 (14/11)	(37)	Eco modo-M	4%
Nesse et al, 1985	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia	20 (16/4)	(32,0±11)	Ausculta/eco modo-M	35%
	Voluntários de anúncio em jornal sem transtorno de pânico	3 (NR)	(26,0±5,2)	Ausculta/eco modo-M	0%
Dager et al, 1986	Pacientes com transtornos de ansiedade e ataques de pânico	44 (30/14)	(35,4)	Eco modo-M e 2D	34% definido 9% provável 16% possível 15% definido 15% provável
Gorman et al, 1988	Pacientes com tr de ansiedade generalizada s/ ataques de pânico	20 (10/10)	(36,6)	Eco modo-M e 2D	39%
	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia	36 (18/18)	22-53 (35,4±7,3)	Eco modo-M e 2D	18%
Carney et al, 1990	Funcionários do hospital	22 (12/10)	20-53 (29,3±8,5)	Eco modo-M e 2D	40%
	Pacientes com coronárias normais, c/ transtorno de pânico/depressão	20 (11/9)	(52±11)	Cineangiografia	7%
Hamada et al, 1998	Pacientes com coronárias normais, s/ transtorno de pânico/depressão	28 (15/13)	(56±9)	Cineangiografia	32,2%
	Pacientes com transtorno de pânico	121 (55/66)	14-79 (38,3±1,2)	Eco modo-M e 2D	16,7%
Marín-Santos et al, 1998	Estudantes e funcionários da universidade	37 (15/22)	21-48 (31,6±1,3)	Eco modo-M e 2D	9,5%
	Pacientes com transtorno de pânico e/ou agorafobia	84 (NR)	(38,1±12,6)	Eco modo-M e 2D	5,4%
	Pacientes psiquiátricos sem transtornos de ansiedade	74 (NR)	(38,5±13,1)	Eco modo-M e 2D	17,7%
Toren et al, 1999	Pacientes de outras clínicas sem transtornos de ansiedade	34 (NR)	(38,9±14,1)	Eco modo-M e 2D	0%
	Crianças com transtornos de ansiedade	52 (26/26)	6-18 (11,5±3,0)	Ausculta/eco modo-M e 2D	2%
Tamam et al, 2000	Crianças sem transtornos de ansiedade	51 (22/29)	6-18 (12,9±3,2)	Ausculta/eco modo-M e 2D	12%
	Pacientes com transtorno de pânico	50 (34/16)	16-55 (33±8)	Eco modo-M e 2D	5,7%
	Funcionários do hospital (sem história psiquiátrica ou cardíaca)	53 (30/23)	17-63 (31±9)	Eco modo-M e 2D	

Abreviações: eco 2D = ecocardiografia bidimensional; NR = não relatado; PVM = prolapso de valva mitral.

Um total de 14 estudos encontraram associação significativa entre as duas condições (Pariser *et al*, 1979; Gorman *et al*, 1981; Grunhaus *et al*, 1982; Liberthson *et al*, 1986; Caetano, 1986; Matuzas *et al*, 1987; Matuzas *et al*, 1989; Cordás *et al*, 1991; Yang *et al*, 1997; Venkatesh *et al*, 1980; Kantor *et al*, 1980; Nesse *et al*, 1985; Gorman *et al*, 1988; Carney *et al*, 1990), que não foi detectado pelos demais 15 artigos (Kathol *et al*, 1980; Leor e Markiewicz, 1981; Bass e Wade, 1984; Hickey *et al*, 1983; Mavissakalian *et al*, 1983; Chan *et al*, 1984; Harbauer-Raum e Strian, 1985; Min e Lee, 1987; Dager *et al*, 1989; Shear *et al*, 1984; Dager *et al*, 1986; Hamada *et al*, 1998; Martín-Santos *et al*, 1998; Toren *et al*, 1999; Tamam *et al*, 2000). A ampla variabilidade entre os resultados pode ser explicada por diferentes fatores. Como exemplo, nem todos os estudos utilizaram amostras homogêneas; é o caso dos estudos de Kathol *et al* (1980) que incluíram pacientes com outros transtornos de ansiedade, e de Pariser *et al* (1979) e Carney *et al* (1990) que incluíram pacientes com depressão maior e ataques de pânico. Além disso, em 18 estudos não havia grupo controle (tabela 4), sendo a interpretação dos resultados feita através de comparação com a prevalência populacional estimada de PVM. Contudo, conforme relatado anteriormente, ocorria uma grande disparidade no diagnóstico e na prevalência de PVM na população geral.

Todos os estudos utilizaram a ecocardiografia como técnica diagnóstica, mas em nenhum foi utilizado os critérios atuais de PVM. Em 14 estudos foi realizado apenas o modo-M ecocardiográfico ((Pariser *et al*, 1979; Kathol *et al*, 1980; Venkatesh *et al*, 1980; Kantor *et al*, 1980; Leor e Markiewicz, 1981; Gorman *et al*, 1981; Grunhaus *et al*, 1982; Hickey *et al*, 1983; Mavissakalian *et al*, 1983; Shear *et al*, 1984; Harbauer-Raum e Strian, 1985; Nesse *et al*, 1985; Min e Lee, 1987; Dager *et al*, 1989) que, como mencionado, é um método com um importante viés de aquisição e que atualmente não é mais considerado para o diagnóstico da patologia. Da mesma forma, nos estudos que utilizaram o eco bidimensional para o diagnóstico de PVM os critérios variaram amplamente e sabe-se hoje que muitos desses

critérios igualmente têm uma validade questionável. Em 16 estudos a ausculta também foi utilizada como forma de avaliação, embora este método diagnóstico não contribua significativamente para a definição de PVM, tendo utilidade apenas em casos mais graves da patologia (Freed *et al*, 1999; Marks *et al*, 1989).

Além disso, na maioria dos estudos o diagnóstico cardiológico foi realizado por avaliadores que não estavam “cegos” em relação ao diagnóstico psiquiátrico dos pacientes. Para o diagnóstico de PVM isso é um importante viés, considerando a baixa confiabilidade dos métodos diagnósticos até então utilizados (Gilon *et al*, 1999; Warth *et al*, 1985; Markiewicz *et al*, 1978).

Vale citar ainda que o serviço de encaminhamento dos pacientes pode ter contribuído para a maior prevalência de PVM em alguns estudos. Sabe-se que pacientes com múltiplos diagnósticos, seja psiquiátricos ou clínicos, têm maior probabilidade de serem atendidos em instituições terciárias, que foi a origem dos voluntários da maioria dos estudos. Além disso, é possível que uma proporção substancial dos encaminhamentos para serviços de psiquiatria seja proveniente de cardiologistas, que poderia resultar em alta prevalência de PVM (Margraf *et al*, 1987).

Em 11 estudos foi incluído um grupo controle de sujeitos “normais” (Tabela 5), com uma importante divisão ocorrendo entre esses artigos. Em 7 deles o grupo controle era composto por funcionários do hospital (Venkatesh *et al*, 1980; Kantor *et al*, 1980; Gorman *et al*, 1988; Tamam *et al* 2000) ou voluntários provenientes da comunidade (Shear *et al*, 1984; Nesse *et al*, 1985; Hamada *et al*, 1998), um fato que pode ser considerado um viés de seleção. Desses artigos, em quatro foi detectada maior prevalência de PVM no grupo caso (Venkatesh *et al*, 1980; Kantor *et al*, 1980; Gorman *et al*, 1988; Nesse *et al*, 1985). O outro grupo de artigos foi composto por quatro estudos nos quais o grupo controle era formado por pacientes ambulatoriais que faziam acompanhamento por outras queixas que não transtorno de

pânico/ataques de pânico (Carney *et al* 1990; Dager *et al*, 1986; Martin-Santos *et al*, 1998; Toren *et al*, 1999), nesse caso tornando mais equivalente a origem dos voluntários dos grupos. Em apenas um desses estudos houve diferenças na prevalência de PVM entre os grupos (Carney *et al*, 1990), reforçando a hipótese de que o viés de seleção da maioria dos estudos possa ter influenciado nos resultados obtidos.

As variáveis sexo e idade não parecem estar associadas ao possível aumento da prevalência de PVM nos pacientes com transtorno de pânico, e nem com a disparidade dos resultados, pois nos estudos com grupo controle os sujeitos estavam balanceados em relação a essas duas variáveis. Além disso, não houve diferenças na média de idade e sexo dos participantes entre os estudos com alta e baixa frequência de PVM (Margraf *et al*, 1988).

1.2.7.2. Prevalência de transtorno de pânico em pacientes com PVM

Há 13 artigos referentes à prevalência de transtorno de pânico e ataques de pânico em pacientes com PVM (tabela 6). Dois avaliaram a associação entre as duas condições em ambas as direções, por isso também estão incluídos na tabela 4 (Hickey *et al*, 1983) e na tabela 5 (Tamam *et al*, 2000).

A prevalência de transtorno de pânico variou amplamente entre os artigos, de 0% a 30%, e a associação entre as duas condições foi considerada significativa em três estudos (Crowe *et al*, 1982; Grinberg *et al*, 1985; Tamam *et al*, 2000).

Tabela 6 - Prevalência de transorno de pânico em pacientes com prolapso de valva mitral

Estudo	Amostra	N (fem/masc)	Idade (idade média)	Critério de PVM	Resultados (% com PVM)
Kane et al, 1981	Pacientes com PVM	65 (45/20)	(43)	Ausculta/eco modo-M	8% TP, 25% AP, 9% AF
	Controles cardiológicos (sem PVM)	33 (22/11)	(40.9)	Ausculta/eco modo-M	6% TP, 15% AP, 12% AF
	Funcionários do hospital	22 (17/5)	(40.3)	Ausculta/eco modo-M	5% TP, 5% AP, 5% AF
Uretsky, 1982	Pacientes com PVM	45 (NR)	(49.9)	Ausculta	8,8% Ansiedade Crônica
	Pacientes com outras condições médicas	707 (NR)	(46.7)	Ausculta	1,7% Ansiedade Crônica
	Pacientes sem PVM ou outras condições médicas	184 (NR)	NR	Ausculta	10,3% Ansiedade Crônica
Crowe et al, 1982	Pacientes com PVM	50 (NR)	NR	Ausculta/eco modo-M	24% AP
Hartman et al, 1982	A - Pacientes com PVM	141 (103/38)	16-76	Ausculta/eco modo-M	15,6% TP, 11,3% AP
	B - Familiares dos sujeitos do grupo A, com PVM	33 (22/11)	16-76	Ausculta/eco modo-M	3% TP, 6% AP
	C - Familiares dos sujeitos do grupo A, sem PVM	70 (27/43)	16-76	Ausculta/eco modo-M	2,8% TP, 8,6% AP
Hickey et al, 1983	Pacientes encaminhados para ecocardiografia	103 (55/48)	23-78 (53)	Ausculta/eco modo-M	3% AP, 1% AF
	Controles cardiológicos (sem PVM)	67 (34/33)	18-77 (48)	Ausculta/eco modo-M	0% AP ou AF
Bowen et al, 1985	Pacientes com PVM	16 (15/1)	(27.1)	Ausculta/eco modo-M	0% TP/AF
	Pacientes com dor torácica não-orgânica	15 (11/4)	(33.4)	Ausculta/eco modo-M	7% TP/AF
	Pacientes com murmúrio funcional	14 (11/3)	(26.7)	Ausculta/eco modo-M	0% TP/AF
Grinberg et al, 1985	Pacientes com PVM	20 (15/5)	17-63 (37)	Ausculta/eco modo-M	30% AF/AP, 5% AF, 10% AP
Mazza et al, 1986	Pacientes com PVM	48 (36/12)	21-69 (42.9)	Ausculta/eco modo-M	0% TP
	Funcionários hospital e voluntários da comunidade s/ PVM	49 (36/13)	18-71 (42.4)	Ausculta/eco modo-M	0% TP
Devereux et al, 1986	A - Pacientes com PVM	88 (62/26)	16-65 (40±12)	Ausculta/eco modo-M e 2D	30,7% TP, 2,3% AP
	B - Parentes de 1º grau dos sujeitos do grupo A, com PVM	81 (56/25)	16-71 (38±14)	Ausculta/eco modo-M e 2D	9,9% TP, 7,4% AP
	C - Parentes de 1º grau dos sujeitos do grupo A, sem PVM	172 (80/92)	16-84 (42±16)	Ausculta/eco modo-M e 2D	2,9% TP, 6,4% AP
	D - Cônjuges sem PVM dos sujeitos dos outros grupos	60 (18/42)	25-66	Ausculta/eco modo-M e 2D	5% TP, 10% AP
Bowen et al, 1991	Pacientes com PVM	19 (18/1)	(33.6±8.6)	Ausculta/eco modo-M	5,3% TP/AF
	Pacientes com dor torácica não-orgânica	26 (17/9)	(40.0±6.5)	Ausculta/eco modo-M	11,5% TP/AF
Alpert et al, 1992	Pacientes com PVM	44 (34/10)	(33±8)	Eco modo-M e 2D	20% TP, 23% AP
	Pacientes com dor torácica/palpitações (sem PVM)	55 (41/14)	(30±10)	Eco modo-M e 2D	22% TP, 25% AP
Sivaramakrishnan et al, 1994	Pacientes com PVM	33 (3/30)	(27±6)	Eco modo-M	12,1% TP
	Controles com alterações cardíacas congênitas leves	27 (5/22)	(29±7)	Eco modo-M	3,7% TP
Tamam et al, 2000	Pacientes com PVM	50 (32/18)	15-51 (31±9)	Eco modo-M e 2D	16% TP
	Funcionários do hospital (sem PVM)	50 (28/22)	17-63 (31±9)	Eco modo-M e 2D	2% TP

A breviações: eco 2D = ecocardiografia bidimensional; AF = Agorafobia; AP = Ataque de Pânico; NR = não relatado; PVM = prolapso de valva mitral; TP = Transorno de Pânico.

Apenas dois estudos do total não incluíram grupo controle e em ambos a prevalência de ataques de pânico foi alta (Crowe *et al*, 1982; Grinberg *et al*, 1985). Em outros dois artigos, funcionários do hospital sem PVM foram utilizados como grupo controle (Tamam *et al*, 2000; Mazza *et al*, 1986). Os resultados de Tamam *et al* (2000) mostram maior prevalência de transtorno de pânico nos pacientes com PVM (16%) do que nos controles (2%), enquanto Mazza *et al* (1986) não detectaram transtorno de pânico ou ataques de pânico em nenhum dos grupos estudados.

Novamente é preciso destacar a importância do viés de seleção. Quando são incluídos sujeitos oriundos de *settings* hospitalares, a amostra frequentemente é representada por indivíduos bastante sintomáticos. Para contornar essa limitação, duas estratégias foram utilizadas. Em sete estudos, o grupo controle foi composto por sujeitos sem PVM em acompanhamento ambulatorial por outras queixas cardíacas, sendo que nenhum desses estudos encontrou diferenças entre os grupos quanto à presença de transtorno ou ataques de pânico (Kane *et al*, 1981; Uretsky, 1982; Hickey *et al*, 1983; Bowen *et al*, 1985; Bowen *et al*, 1991; Alpert *et al*, 1992; Sivaramakrishnan *et al*, 1994). Assim, de uma maneira geral, parece não haver maior prevalência de transtorno de pânico ou ataques de pânico em pacientes com PVM comparados a sujeitos com outras queixas cardíacas.

A outra estratégia foi utilizada por Hartman *et al* (1982) e Devereux *et al* (1986), que primeiramente realizaram a avaliação de pacientes ambulatoriais com PVM, encontrando alta prevalência de transtorno de pânico (15,6% e 30,7%, respectivamente). Em seguida, realizaram a avaliação dos familiares desses pacientes, que representaria uma amostra da comunidade. Nesse caso, não houve diferença na prevalência de transtorno de pânico ou ataques de pânico entre os familiares com e sem PVM. A partir desses resultados os autores levantaram a hipótese de que a prevalência de transtorno de pânico/ataques de pânico em sujeitos com PVM que não procuraram ajuda profissional seja baixa e similar à encontrada

em sujeitos sem PVM. É importante ressaltar que em pesquisas na comunidade, como os estudos Framingham, seja utilizando critérios mais antigos ou os atuais para PVM, não foram encontrados sintomas cardiovasculares significativamente associados a essa alteração cardíaca (Freed *et al*, 1999; Savage *et al*, 1983; Devereux *et al*, 1989; Labovitz *et al*, 1988; Rueda e Arvan, 1988). Isso reforça a hipótese de que estudos não controlados sobre transtorno de pânico/ataques de pânico e PVM em *settings* hospitalares possa contribuir para erros tipo I quanto à relação entre os dois transtornos (Sivaramakrishnan *et al*, 1994).

Algumas limitações se repetem nesses estudos. Em todos os trabalhos, os critérios de PVM utilizados envolviam ausculta e/ou ecocardiografia em modo-M, métodos que atualmente são considerados com baixa confiabilidade para o diagnóstico de PVM. Quanto ao diagnóstico psiquiátrico, a maioria dos estudos utilizou entrevistas estruturadas, e é interessante observar que nos três estudos nos quais os autores encontraram altas prevalências de transtorno de pânico/ataques de pânico os avaliadores não estavam “cegos” quanto ao diagnóstico cardiológico dos pacientes (Crowe *et al*, 1982; Grinberg *et al*, 1985; Tamam *et al*, 2000).

1.2.7.3. Discussão dos achados da revisão sobre PVM e transtorno de pânico

A possível relação entre o transtorno de pânico e o PVM atraiu considerável interesse nas décadas de 1980 e 1990, apesar dos resultados terem sido bastante variáveis. Os dados produzidos até o presente momento não são suficientes para estabelecer ou excluir a associação entre as duas condições. Entretanto, caso haja uma concomitância entre o transtorno de pânico e o PVM, pode-se afirmar que ela possivelmente é pequena, e ocorre principalmente em sujeitos com variantes menores de PVM.

No caso da prevalência de transtorno de pânico/ataques de pânico em pacientes com PVM, os estudos mostram de forma um pouco mais consistente a ausência de diferenças significativas entre os pacientes com PVM e pacientes com outras queixas cardíacas, assim como em relação a controles normais quando os estudos foram realizados com amostras não provenientes de *settings* hospitalares.

A validade dos resultados fica comprometida pelas diferenças de critérios diagnósticos e pelas baixas confiabilidades interavaliador e teste-reteste. Nenhum dos estudos sobre a associação entre o PVM e o transtorno de pânico realizado até o momento utilizou os critérios atuais para o diagnóstico dessa anormalidade cardíaca, e com as formas antigas de avaliar PVM é esperado que as prevalências encontradas sejam superestimadas. Outros problemas metodológicos incluem a falta de avaliadores “cegos” para o transtorno de pânico ou para o PVM em parte dos estudos, e vieses de amostra tanto na seleção dos pacientes quanto dos controles. Esses problemas, e conseqüentemente a ampla variação nos resultados publicados, impedem conclusões definitivas ou a generalização dos resultados.

Além disso, essa associação parece não ser específica para o transtorno de pânico, havendo estudos sobre a comorbidade entre PVM e outros transtornos de ansiedade como transtorno de ansiedade generalizada (Dager *et al*, 1986), transtorno de ansiedade social (Chaleby e Ziady, 1988) e transtornos alimentares (Cooke e Chambers, 1995; Hall *et al*, 1989; Johnson *et al*, 1986; Conri *et al*, 1989). Todavia, estes estudos apresentam limitações metodológicas similares àquelas dos estudos com transtorno de pânico, como vieses de amostra, critérios diagnósticos antigos, inclusão de pacientes com comorbidades e falta de confiabilidade dos diagnósticos.

Devido à sobreposição de manifestações clínicas, é possível supor que manifestações do pânico ocorrerão com frequência mais alta em pacientes ambulatoriais com PVM do que em controles normais. Por outro lado, não é nada surpreendente que grupos controle de

pacientes normais tenham prevalências menores, mas quando comparados com sujeitos com outras alterações cardíacas não tenham sido encontradas diferenças. Aparentemente, pessoas com PVM que procuram ajuda médica podem ter maior frequência de ataques de pânico, mas isso não significa uma relação causal entre as duas condições. Assim, há a possibilidade de que a comorbidade entre as duas condições seja consequência de que pessoas com dois transtornos tenham maior probabilidade de procurar tratamento e conseqüentemente serem selecionados para os estudos.

Vale mencionar que em estudos longitudinais o espessamento dos folhetos, que representa a degeneração mixomatosa da valva, tem sido implicado como o maior indicador de piora no prognóstico, havendo maior risco de morte súbita, endocardite e regurgitação mitral nos pacientes com prolapso clássico (Marks *et al*, 1989; Nishimura *et al*, 1985). Por outro lado, é possível que o prolapso não clássico esteja mais para uma variante da normalidade ou para uma anormalidade benigna da anatomia mitral. Do mesmo modo, prolapso dos folhetos menor do que 2mm, que representa boa parte dos resultados obtidos nos diversos artigos revisados, não se correlaciona com quaisquer complicações do PVM (Levine *et al*, 1988).

Dessa forma, para estabelecer uma conclusão definitiva sobre a associação entre o PVM e os transtornos de ansiedade, é necessário que haja uma preocupação especial quanto aos vieses metodológicos, com o uso de critérios diagnósticos atuais e mais confiáveis para o PVM e os transtornos de ansiedade, avaliadores “cegos” quanto ao diagnóstico dos participantes, amostras balanceadas quanto à síndrome de hiper mobilidade articular e sem comorbidades.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos gerais

A proposta deste estudo envolve duas etapas, assim divididas:

Estudo I – Tem-se como objetivos gerais neste trabalho descrever, em uma população de adultos jovens brasileiros, estudantes universitários, os dados sobre as características de ocorrência de comorbidades psiquiátricas no espectro do TAS e verificar o comprometimento no funcionamento psicossocial associado a esse transtorno, com ênfase sobre a apresentação denominada subclínica ou subsindrômica da ansiedade social.

Estudo II - Apesar da alta prevalência do PVM e dos transtornos de ansiedade na população, ainda não há consenso se realmente existe uma associação entre estas condições. Assim, objetiva-se comparar a prevalência de PVM em sujeitos com TAS, transtorno de pânico e em controles saudáveis.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Estudo I

- a) Determinar a prevalência de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos no espectro do TAS;
- b) Verificar os prejuízos no funcionamento psicossocial associados ao espectro do TAS, através dos instrumentos Escala de Liebowitz para Autoavaliação do Funcionamento Psicossocial (*Liebowitz Self-Rating Disability Scale – LSRDS*), Escala de Liebowitz para Heteroavaliação do Funcionamento Psicossocial (*Disability Profile – DP*) e Questionário de Saúde Geral-12 (QSG-12);

- c) Avaliar, no espectro do TAS, o nível de sintomas e gravidade medidos através das escalas autoaplicadas Inventário de Fobia Social (*Social Phobia Inventory – SPIN*), Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (*Liebowitz Social Anxiety Scale – LSAS*), e o Inventário de Ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory – BAI*) e da heteroaplicada Escala Breve de Fobia Social (*Brief Social Phobia Scale – BSPS*);
- d) Apresentar a validação de uma visão dimensional do TAS, com o aumento progressivo das taxas de comorbidades e comprometimento funcional em função da gravidade dos sinais e sintomas da ansiedade social.

2.2.2. Estudo II

- a) Determinar a prevalência de PVM em sujeitos com TAS, transtorno de pânico e no grupo controle, utilizando os critérios atualmente estabelecidos para o diagnóstico de PVM, que são baseados no risco de complicações;
- b) Comparar os diversos métodos ecocardiográficos utilizados para diagnosticar o PVM, considerando os critérios diagnósticos atuais e os critérios diagnósticos antigos para essa patologia cardíaca, utilizados em estudos anteriores;
- c) Utilizar grupos sem comorbidades psiquiátricas, avaliados também quanto à síndrome da hipermobilidade articular, e com avaliadores “cegos” em relação ao diagnóstico psiquiátrico dos participantes para evitar vieses nos resultados;
- d) Esclarecer se há realmente alguma associação do PVM com o transtorno de pânico e o TAS, pois apesar da discussão ser antiga ainda não está resolvida, havendo importantes implicações para a aceitação do diagnóstico pelos pacientes e no seu tratamento psiquiátrico.

3. MATERIAL E MÉTODO

Para atender aos objetivos propostos foram realizados dois estudos com delineamento do tipo transversal/comparação entre grupos, os quais serão apresentados separadamente.

O estudo I visou realizar a avaliação de comorbidades psiquiátricas e o comprometimento no funcionamento psicossocial no espectro do TAS em uma amostra da população de universitários, sendo intitulado “Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social”. O estudo II objetivou avaliar a prevalência de PVM em sujeitos com TAS, transtorno de pânico e controles saudáveis, sendo intitulado “Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS”. As metodologias serão descritas a seguir para cada um dos estudos.

3.1. Estudo I - Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social

A seleção dos sujeitos participantes do presente estudo foi realizada utilizando-se os dados de uma pesquisa sobre a prevalência e validação de instrumentos de auto e heteroavaliação do TAS em estudantes universitários (Baptista, 2007; Osório, 2008). Todos os sujeitos receberam uma descrição completa do estudo e preencheram o termo de consentimento informado antes de serem submetidos a quaisquer procedimentos. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (processo HCRP nº 11570/2003).

3.1.1. Participantes

Foram convidados a participar do estudo os indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 17 e 35 anos, a partir de uma amostra de 2613 estudantes universitários da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FFCLRP-USP) e da Universidade de Franca (UNIFRAN) (Figura 5).

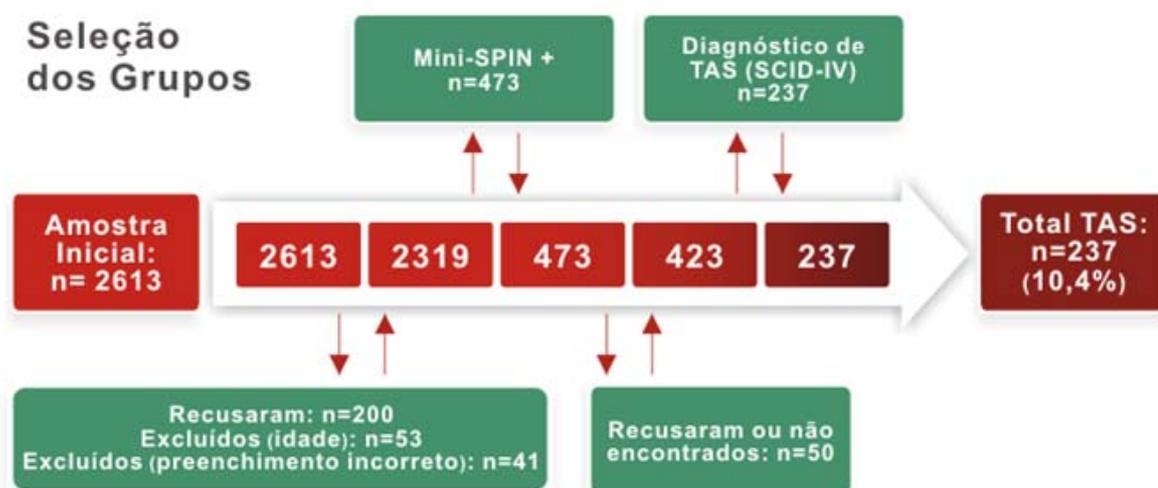


Figura 5 – Fluxograma de seleção dos sujeitos com TAS (Adaptado de Baptista, 2007 e Osório, 2008).

Os participantes preencheram a versão em português (Osório *et al.*, 2004) do Inventário de Fobia Social (*Social Phobia Inventory* - SPIN, Connor *et al.*, 2000), da qual deriva a versão reduzida denominada MINI-SPIN que consiste nos itens 6, 9 e 15 da escala original, e é considerado um bom método de *screening* para o TAS (Osório *et al.*, 2007). A MINI-SPIN demonstrou uma sensibilidade de 88,9%, especificidade de 90% e valor preditivo positivo e negativo de 0,53 e 0,99, respectivamente, para o diagnóstico de TAS (Connor *et al.*, 2001).

Esse procedimento foi realizado em sala de aula e 11,2% dos sujeitos foram excluídos porque se recusaram a participar, pela idade ou porque não preencheram corretamente os questionários. Ao todo, 473 (20,4%) sujeitos foram considerados MINI-SPIN positivos, ou seja, atingiram seis ou mais pontos (de um total de 12 possíveis) na soma dos três itens que compõem essa escala. Outros 183 (7,9%) sujeitos com MINI-SPIN negativa foram incluídos para compor o grupo de controles e com o objetivo de manter os avaliadores “cegos” quanto aos resultados dos participantes.

Essa amostra foi randomicamente selecionada para ser entrevistada por telefone usando-se o módulo de Fobia Social da tradução brasileira da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV

(SCID-I/P versão 2.0, eixo I, edição do paciente; Tavares, 1996), que permite o diagnóstico de TAS baseado nos critérios do DSM-IV (First *et al*, 1995). A entrevista foi realizada por três psiquiatras com experiência no uso desse instrumento que estavam “cegos” em relação aos resultados que os voluntários haviam apresentado nas escalas aplicadas em sala de aula. Conforme demonstrado recentemente, o coeficiente *kappa* para essa entrevista quando realizada por telefone e face a face foi de 0,84 (Crippa *et al*, 2008), indicando um excelente nível de concordância. Após essa avaliação 237 sujeitos (10,4%) receberam o diagnóstico de TAS e 50 sujeitos foram excluídos porque não foram localizados ou se recusaram a participar.

Três entrevistadores psiquiatras, com experiência na aplicação da SCID, que não participaram da etapa de entrevistas anterior, “cegos” em relação ao diagnóstico dos voluntários, realizaram aleatoriamente nova entrevista com 355 dos participantes originais (entre agosto de 2005 e março de 2006) usando dessa vez todos os módulos da SCID para o DSM-IV, exceto o de Fobia Social que já havia sido aplicado anteriormente, com a finalidade de determinar a ocorrência de comorbidades psiquiátricas. Até esse momento do estudo os voluntários não sabiam os resultados obtidos na MINI-SPIN ou na primeira entrevista diagnóstica. Em seguida, os participantes eram convidados a preencher diversos instrumentos de avaliação com o objetivo de realizar uma melhor caracterização clínica, avaliar os níveis de sintomas e de comprometimento no funcionamento psicossocial.

3.1.2. Grupos do estudo

Os sujeitos entrevistados foram divididos em três grupos, de acordo com a presença ou ausência de ansiedade social, conforme especificado a seguir:

- Grupo 1 (Grupo TAS): Composto por 141 sujeitos com diagnóstico de TAS, definido pelos critérios do DSM-IV, dos subtipos generalizado ou circunscrito, conforme avaliado pela SCID-IV.
- Grupo 2 (Grupo TAS subclínico): Formado por 92 sujeitos que foram definidos como TAS subclínico, por apresentarem medo não razoável de uma ou mais situações sociais, mas não preenchendo os critérios de evitação e/ou prejuízo funcional/ocupacional devido a este medo (Crum e Pratt, 2001). Em outras palavras, este grupo foi composto por sujeitos com MINI-SPIN positiva para o TAS, mas que não preenchiam os critérios D e/ou E do DSM-IV para o TAS.
- Grupo 3 (Grupo controle): Composto por 122 estudantes que não apresentavam diagnóstico de TAS nem de TAS subclínico na entrevista da SCID-IV, e com resultado da MINI-SPIN negativo.

Os três grupos foram emparelhados por sexo, idade, escolaridade e nível sócio-econômico.

3.1.3. Instrumentos de avaliação

A gravidade do TAS foi avaliada por meio de quatro instrumentos:

- O Inventário de Fobia Social (*Social Phobia Inventory* – SPIN; Connor *et al*, 2000), traduzido e adaptado para o português (Osório *et al*, 2004). É um instrumento autoaplicado que consiste em 17 itens sobre medo, evitação e sintomas fisiológicos relacionados ao TAS em uma variedade de situações sociais. Cada item é avaliado numa escala *likert* de 0 (nada) a 4 (extremamente) e o escore total da escala varia de 0 a 68 pontos. Adequadas propriedades psicométricas da SPIN foram relatadas em controles normais e em pacientes psiquiátricos

com e sem TAS tanto utilizando a versão original (Connor *et al*, 2000; Connor *et al*, 2001), quanto com a versão traduzida (Osório *et al*, 2004). Tal instrumento pode ser utilizado em sua versão reduzida, a MINI-SPIN (Connor *et al*, 2001), composta por três dos 17 itens do instrumento original - itens 6, 9 e 15. Estes itens foram aqueles que se mostraram como os mais discriminativos de sujeitos com TAS, com excelentes indicadores de sensibilidade (88,9%) e de especificidade (90%) (Anexo A).

- Escala Breve de Fobia Social (*Brief Social Phobia Scale – BSPS*; Davidson *et al*, 1991), traduzida adaptada para o português (Osório *et al*, 2006). A BSPS é uma escala de heteroavaliação para o TAS composta por 18 itens. Ela contém sete situações de ansiedade social que são pontuadas separadamente para medo e evitação, com níveis de gravidade medidos em uma escala *likert* de cinco pontos, entre 0 (nenhum/nunca) e 4 (extremo/sempre-100%). Adicionalmente, contém uma subescala com quatro itens para avaliar sintomas fisiológicos – rubor, palpitações, tremores e transpiração (Anexo B).

A maior vantagem destes dois instrumentos em relação a outras escalas para o TAS é que permitem a avaliação de sintomas fisiológicos. Esta é uma área frequentemente negligenciada, apesar de ser uma das mais comuns razões pelas quais estes pacientes buscam tratamento (van Vliet *et al*, 1994).

- Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (*Liebowitz Social Anxiety Scale – LSAS*; Liebowitz, 1987). É uma das primeiras escalas usadas para a avaliação do TAS (Greist *et al*, 1995) e ainda hoje uma das mais utilizadas. Caracteriza-se pela avaliação de situações de desempenho e de interação social que os indivíduos com TAS tendem a evitar ou temer. É composta por 24 itens divididos em duas subescalas: interação social (11 itens) e desempenho (13 itens), avaliados em uma escala *likert* de quatro pontos (zero a três), sendo pontuada separadamente para evitação e medo/ansiedade em cada item. O escore total é a somatória das

subescalas. Suas qualidades psicométricas têm sido amplamente estudadas, com adequados indicadores de validade e confiabilidade (Osório *et al*, 2005). A versão autoaplicada da escala foi utilizada no presente estudo (Anexo C).

- Inventário de Ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory* – BAI; Beck *et al*, 1988), traduzido, adaptado e validado para a população brasileira por Cunha (2001). Esse é um instrumento autoadministrado composto por 21 itens que avaliam a gravidade dos sintomas de traço de ansiedade, pontuados em uma escala *likert* de 0 (absolutamente não) a 4 (gravemente). É subdividido em quatro subescalas: neurofisiológica, subjetiva, pânico e autonômica. Originalmente criado para uso com pacientes psiquiátricos, este instrumento mostrou-se adequado para o uso na população geral. No Brasil, foi utilizado em estudo normativo em pacientes psiquiátricos e não psiquiátricos, incluindo neste grupo os estudantes universitários (Cunha 2001) (Anexo D).

Para a avaliação do comprometimento do funcionamento psicossocial foram utilizadas três escalas:

- Escala de Liebowitz para Heteroavaliação do Funcionamento Psicossocial (*Disability Profile* – DP; Schneier *et al*, 1994), traduzida e adaptada para o português (Abumusse, 2009). Trata-se de um instrumento de heteroavaliação aplicado por profissionais de saúde mental, com itens acessando as incapacidades ou prejuízos vivenciados pelos sujeitos, em consequência da presença TAS, tanto atual (nas duas últimas semanas) quanto no pior período de comprometimento no curso da vida. A escala é constituída por oito domínios: escola, trabalho, família, casamento/namoro, amizade, outros interesses, atividades da vida diária e comportamento suicida. Cada item da DP é pontuado em uma escala tipo *likert* de 0 (sem comprometimento) até 4 (grave comprometimento). Os escores dos itens podem ser somados para obter os totais de prejuízo atual e ao longo da vida e podem ainda ser

considerados individualmente para proporcionar informações do padrão de prejuízos através dos domínios (Schneier *et al*, 1994) (Anexo E).

- Escala de Liebowitz para Autoavaliação do Funcionamento Psicossocial (*Liebowitz Self-Rating Disability Scale* – LSRDS; Schneier *et al*, 1994), traduzida e adaptada para o português (Abumusse, 2009). Trata-se de um instrumento de autoavaliação desenvolvido para avaliar as incapacidades ou prejuízos vivenciados no período atual (últimas duas semanas) e na pior fase da vida em consequência da presença de TAS. A escala é constituída por onze domínios: abuso de álcool, abuso de drogas, distúrbios do humor, escola, trabalho, família, casamento/namoro, amizade, outros interesses, atividades da vida diária, comportamento suicida. Os itens são avaliados em uma escala tipo *likert*, onde as incapacidades ou prejuízos são graduados de 0 - na ausência de limitação associada ao TAS - a 3 pontos - na avaliação de grave limitação associada ao TAS (Anexo F).

- Questionário de Saúde Geral-12 (QSG-12; Goldberg *et al*, 1976), traduzido e adaptado para o português (Sarriera *et al*, 1996). É um instrumento de autoavaliação desenvolvido para detectar a gravidade de distúrbios psiquiátricos não psicóticos, sendo constituído por 12 itens. Cada item da escala é respondido levando-se em conta o quanto a pessoa tem experimentado os sintomas descritos, sendo suas respostas dadas em uma escala *likert* de 4 pontos, graduados entre “absolutamente, não” até “muito mais que o costume”. É um dos instrumentos mais utilizados para avaliar o bem estar psicológico, principalmente em estudos ocupacionais (Borges *et al*, 2002) (Anexo G).

Por fim, foram aplicados os seguintes instrumentos:

- O Critério de Classificação Socioeconômica Brasil (CCSEB, 1997), para a avaliação da classe socioeconômica dos participantes, baseado no Levantamento Socioeconômico de 1996. Optou-se pelo CCSEB, por não haver um instrumento de avaliação

do nível socioeconômico do IBGE e por possuir graduação semelhante à Classificação Socioeconômica de Hollingshead-Redlich, utilizado nos principais estudos com pacientes psiquiátricos nos Estados Unidos (Frederikse *et al*, 2000; Hirayasu *et al*, 1998) (Anexo H).

- O Questionário de Hakim e Grahame (2003), traduzido e adaptado para a língua portuguesa (Moraes e Louzada-Junior, 2007), foi utilizado para a avaliação da presença de síndrome de hiper mobilidade articular. Este é um questionário autoaplicável que consiste de cinco perguntas sobre sinais comuns da síndrome de hiper mobilidade articular, em que o sujeito tem que responder "sim" ou "não". Duas respostas "sim" indicam, para esta síndrome, sensibilidade e especificidade de 84 e 89%, respectivamente (Hakim e Grahame, 2003). A inclusão deste instrumento foi com a finalidade de permitir a comparação dos grupos quanto à presença de síndrome de hiper mobilidade articular na etapa seguinte do projeto, uma vez que esta poderia atuar como variável de confusão na associação entre o PVM e os transtornos de ansiedade (Anexo I).

- Questionário de Identificação. Completando os instrumentos de avaliação, foi aplicado um questionário de identificação, composto por itens que visavam à caracterização sociodemográfica dos participantes.

3.2. Estudo II – Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS

Os sujeitos participantes do estudo II foram selecionados a partir da amostra que compôs os grupos TAS e controle do estudo I, acrescidos de um grupo composto por sujeitos com o diagnóstico de transtorno de pânico. Para esse estudo os sujeitos receberam, mais uma vez, uma descrição completa do estudo e dos procedimentos a serem realizados e preencheram um novo termo de consentimento informado antes de serem submetidos aos procedimentos. O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em

Pesquisa Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (processo HCRP nº 7457/2005).

3.2.1. Grupos do estudo

O estudo consistiu na avaliação de uma amostra de 232 voluntários, subdivididos em três grupos:

- Grupo 1 (Grupo pânico): Composto por 41 sujeitos com o diagnóstico de transtorno de pânico pelos critérios diagnósticos do DSM-IV, confirmado pela SCID, que estavam em acompanhamento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). A idade média dos participantes foi de $37,8 \pm 9,03$ anos, 19 (46,3%) eram mulheres e 22 (53,7%) homens, a escolaridade média foi de $11,59 \pm 3,57$ anos e o tempo médio de doença de $11,12 \pm 7,89$ anos.
- Grupo 2 (Grupo TAS): Composto por 89 sujeitos com diagnóstico de TAS, conforme os critérios diagnósticos do DSM-IV, selecionados a partir da amostra de sujeitos do grupo TAS do estudo I, desde que não apresentassem outros transtornos psiquiátricos comórbidos, exceto episódio depressivo prévio remitido e fobias específicas. A idade média dos participantes foi de $23,4 \pm 4,14$ anos, 59 (66,3%) eram mulheres e 30 (33,7%) homens, a escolaridade média foi de $11,93 \pm 1,05$ anos e o tempo médio de doença de $11,03 \pm 5,30$ anos.
- Grupo 3 (Grupo controle): O grupo de voluntários saudáveis, composto por 102 sujeitos recrutados a partir da mesma amostra do grupo controle do estudo I. Foram incluídos apenas sujeitos que não satisfizessem os critérios da SCID para qualquer diagnóstico do eixo I do DSM-IV. A idade média dos participantes foi de

22,3 ± 2,69 anos, 67 (65,7%) eram mulheres e 35 (34,3%) homens e a escolaridade média foi de 11,91 ± 0,95 anos.

Os critérios de exclusão foram: a) presença de síndromes cerebrais orgânicas; b) Abuso de drogas psicoativas; c) presença de condições médicas gerais, diagnosticadas pelo relato do paciente durante a entrevista ou através do exame físico; d) presença de outros transtornos psiquiátricos, exceto episódio depressivo prévio remitido e fobias específicas, de acordo com a entrevista realizada utilizando a SCID para o DSM-IV.

Os três grupos foram balanceados quanto ao nível socioeconômico, anos de escolaridade e tempo de doença, sendo que os grupos TAS e controle também estavam balanceados quanto à idade e sexo (Tabela 7).

Tabela 7 – Características clínicas e demográficas dos grupos pânico, TAS e controle

	Pânico		TAS		Controle
	(n=41)		(n=89)		(n=102)
Homens/Mulheres	22/19	+	30/59		35/67
Idade média (anos)	37,8 (±9,03)	+	23,4 (±4,14)		22,3 (±2,69)
Escolaridade (anos)	11,59 (±3,57)		11,93 (±1,05)		11,91 (±0,95)
Tempo de doença (anos)	11,12 (±7,89)		11,03 (±5,30)		-
Nível socioeconômico médio	2,16 (±0,69)		2,11 (±0,73)		2,22 (±0,87)
Síndrome da hiper mobilidade articular	39,0% (16)		42,7% (38)		47,1% (48)

* p < 0,05 em relação ao grupo Controle

+ p < 0,05 em relação ao grupo TAS

3.2.2. Procedimentos

Os sujeitos dos três grupos foram avaliados por dois cardiologistas especialistas em ecocardiografia, que estavam “cegos” em relação aos grupos aos quais os sujeitos pertenciam. Cada um dos voluntários realizou um exame de ecocardiografia, no Laboratório de Doppler

Ecocardiografia do HC-FMRP-USP, em sistema de ultrassom comercialmente disponível (Philips, Andover, USA), modelo 5500 com um transdutor multifrequência de 2.0 a 4.0-MHz.

Os indivíduos foram estudados em repouso, em decúbito lateral esquerdo. Foram avaliadas as dimensões das cavidades cardíacas direitas e esquerdas, a presença e o grau de regurgitação valvar documentado. O diagnóstico de PVM foi feito com base em critérios atuais padronizados e bem estabelecidos (Playford e Weyman, 2001), que definem a ocorrência de prolapso quando um ou ambos os folhetos da valva mitral exibem mais do que 2 mm de deslocamento superior durante a sístole de uma linha conectando as extremidades anulares na visão paraesternal ou apical longitudinal (Hayek *et al*, 2005; Playford e Weyman 2001). Também foi considerada a medida da espessura dos folhetos da valva mitral com o objetivo de caracterizar o prolapso como clássico (>5mm) ou não clássico (<5mm). Os indivíduos com folhetos espessados e redundantes (prolapso clássico) também foram avaliados quanto à coaptação da extremidade dos folhetos, que foi caracterizada como simétrica ou assimétrica.

Todos os trabalhos anteriores envolvendo PVM e transtornos de ansiedade usaram critérios diferentes para definir o diagnóstico de PVM. Esses critérios mais antigos atualmente não são aceitos isoladamente para o diagnóstico de PVM, devido à baixa confiabilidade e validade questionável (Filho *et al*, 2008; Playford e Weyman, 2001; Weisse *et al*, 2007). Porém, para que fosse possível a comparabilidade e generalização dos resultados do presente estudo, os voluntários foram também avaliados com base nos critérios mais antigos, descritos a seguir:

- Na avaliação bidimensional, projeção apical de 4-câmaras: o movimento sistólico superior anormal (≥ 2 mm) dos folhetos da valva mitral, com o prolapso ondulando abaixo do nível do plano anular para dentro do átrio esquerdo (Alpert *et al*, 1984);

- Na avaliação unidimensional, modo-M: A demonstração de movimento posterior sistólico da valva mitral maior ou igual a 3 mm (Devereux *et al*, 1987).

As medidas do deslocamento dos folhetos mitrais na visão paraesternal longitudinal e apical de 4-câmaras e a medida do espessamento valvar foram obtidas como medidas quantitativas, permitindo análises como dados contínuos e de correlação.

Todos os exames foram gravados para posterior avaliação por outro cardiologista, também especialista em ecocardiografia, que estava “cego” quanto ao diagnóstico psiquiátrico dos participantes e em relação aos resultados da primeira avaliação. Nos casos em que houve desacordo, os exames foram revistos pelos dois avaliadores e por mais um cardiologista especialista em ecocardiografia, para se chegar a um consenso.

3.3. Análises estatísticas

Para os dados de comorbidade psiquiátrica e de incidência de PVM os grupos foram analisados quanto à significância estatística por meio do teste não paramétrico qui-quadrado (χ^2). As análises das medidas de ansiedade e de comprometimento no funcionamento psicossocial obtidas nas diferentes escalas de avaliação foram feitas através da Análise Multivariada de Variância (MANOVA) e, quando houve significância entre os grupos, foi utilizado o teste *post-hoc* de Duncan para múltiplas comparações. Os dados clínicos e demográficos, assim como os dados contínuos da avaliação ecocardiográfica, foram analisados pela Análise de Variância de uma via (ANOVA) para dados contínuos e pelo teste do qui-quadrado (χ^2) para dados nominais. Para comparação dos dados contínuos em situações onde havia apenas dois grupos foi utilizado o teste *t de student*.

As análises estatísticas foram realizadas usando-se o pacote estatístico SPSS, versão 17.0 (SPSS - Incorporation, 2008). O nível de significância considerado foi de $p \leq 0,05$ para todos os testes estatísticos aplicados.

3.4. Aspectos éticos

Os sujeitos que preencheram os critérios necessários para constituir a amostra do presente estudo foram convidados a participar da pesquisa, sendo esta participação absolutamente voluntária. Foi assegurado ao sujeito, no momento do convite, que haveria total liberdade para retirar seu consentimento em qualquer momento no transcorrer da pesquisa e que pudesse deixar de participar do estudo sem que isso lhe trouxesse qualquer prejuízo. Do mesmo modo, a não participação no estudo não acarretaria qualquer prejuízo em um futuro atendimento e seguimento no HC-FMRP-USP.

O trabalho foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, tanto em relação ao estudo I (Processo HCRP °11570/2003) quanto em relação ao estudo II (processo HCRP n° 7457/2005) (Anexos J e K).

Foi elaborado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com uma versão para os sujeitos com TAS ou transtorno de pânico e uma versão específica para os sujeitos saudáveis (Anexos L e M). A todos os participantes foram entregues duas vias do TCLE, e nestes foram fornecidas informações sobre as justificativas, objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo ao qual estavam sendo convidados a participar. Somente foram aceitos no estudo aqueles participantes que assinaram o TCLE.

Foi garantido aos voluntários o direito de receberem informações e esclarecimentos de quaisquer dúvidas que surgissem no transcorrer do procedimento e informações atualizadas

sobre o estudo, ainda que isso pudesse afetar sua vontade de continuar participando. Da mesma forma, foi garantida a segurança de não serem identificados, bem como de que todas as informações fornecidas por eles seriam mantidas sob caráter confidencial.

Os voluntários foram ressarcidos das despesas decorrentes da participação na pesquisa (transporte, alimentação, etc.), no valor de R\$ 30,00, valor este financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FAEPA).

Aos participantes diagnosticados pelo exame ecocardiográfico como portadores de PVM ou de outras alterações cardíacas foi oferecido, caso fosse de sua vontade, esclarecimentos sobre o transtorno (sinais, sintomas, curso, prognóstico, tratamento) e encaminhamento para acompanhamento e tratamento, se fosse o caso, em serviço específico do HC-FMRP-USP. Além disso, quanto aos participantes diagnosticados com TAS, foi oferecido encaminhamento para o GRUTAS, ambulatório de TAS criado no HC-FMRP-USP a partir da demanda produzida pelo estudo, para tratamento psicoterápico e/ou medicamentoso e para receber os devidos esclarecimentos sobre o transtorno (sinais, sintomas, curso, prognóstico, tratamento).

4. RESULTADOS

4.1. Estudo I - Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social

Os três grupos estavam balanceados quanto à idade, sexo, nível socioeconômico e grau de escolaridade, como pode ser visto na tabela 8.

Tabela 8 – Características clínicas e demográficas dos grupos TAS, TAS subclínico e controle

Variáveis	TAS	TAS Subclínico	Controle
N	141	92	122
Idade média	22,33 (±5,1)	21,33 (±2,9)	21,43 (±3,6)
Sexo (%)			
Mulheres	98 (69,5%)	63 (68,5%)	75 (61,5%)
Homens	43 (30,5%)	29 (31,5%)	47 (38,5%)
Estado civil (%)			
Casado	6 (4,3%)	4 (4,3%)	9 (7,4%)
Namorando	64 (45,4%)	53 (57,6%)	67 (54,9%)
Solteiro	71 (50,4%)	35 (38,0%)	46 (37,7%)
Relacionamento estável (casado + namorando)	70 (49,6%) *	57 (62,0%)	76 (62,3%)
Atividade (%)			
Apenas estuda	116 (82,3%)	72 (78,3%)	101 (82,8%)
Trabalha e estuda	25 (17,7%)	20 (21,7%)	21 (17,2%)
Uso de medicação psicotrópica	18 (12,8%) **	2 (2,2%)	2 (1,7%)
Tabagismo (%)	10 (7,1%)	2 (2,2%) *	11 (9,0%)
Nível socioeconômico médio	2,15	2,26	2,01

* $p < 0,05$ em relação ao grupo Controle

** $p < 0,05$ em relação ao grupo TAS Subclínico

Quanto ao estado civil, os sujeitos com TAS apresentaram menor frequência de relacionamentos estáveis (casados ou namorando) que os sujeitos do grupo controle no momento da avaliação. Cerca de um quinto dos participantes trabalhavam concomitantemente à faculdade, não havendo diferenças entre os grupos quanto a essa variável. Vale ressaltar que

a amostra é composta por estudantes universitários e muitos deles realizavam seus cursos em período integral, o que pode justificar a baixa frequência de atividade laborativa e a ausência de diferenças entre os grupos.

Além disso, os participantes do grupo TAS usavam significativamente mais medicação psicotrópica que os sujeitos dos demais grupos (TAS 12,8%, TAS subclínico 2,2% e controle 1,7%). Em relação à frequência de tabagismo, esta foi menor no grupo TAS subclínico (2,2%) quando comparado ao grupo controle (9,0%). O grupo TAS (7,1%) não apresentou diferenças estatísticas relevantes em comparação aos outros dois grupos.

4.1.1. Comorbidades psiquiátricas

Conforme demonstrado na tabela 9, a ocorrência de outros transtornos psiquiátricos foi observada em 71,6% dos sujeitos do grupo TAS e em 50% nos sujeitos com TAS subclínico, que diferiram estatisticamente em relação aos controles, cuja taxa de diagnósticos psiquiátricos foi de 28,7%.

A frequência de comorbidades foi maior com os transtornos de humor (TAS 53,9%, TAS subclínico 28,3% e controle 13,1%), seguido pelos transtornos de ansiedade (TAS 43,3%, TAS subclínico 27,2% e controle 15,6%). Em ambos o grupo TAS apresentou as maiores prevalências e o grupo TAS subclínico apresentou valores intermediários. Entre os transtornos de ansiedade, a co-ocorrência com fobias específicas, transtorno de ansiedade generalizada e agorafobia foram particularmente importantes.

Em relação ao uso de substâncias, quando avaliadas em conjunto, ocorreu maior prevalência no grupo TAS. A principal substância de abuso/dependência foi o álcool, seguido pela maconha. Quanto aos transtornos alimentares e somatoformes, as taxas de comorbidade foram relativamente baixas, não sendo detectadas diferenças entre os grupos.

Tabela 9 – Prevalência de comorbidades psiquiátricas ao longo da vida nos três grupos

Comorbidades Psiquiátricas	TAS (n=141)			TAS Subclínico (n=92)			Controle (n=122)
	%	OR	IC 95%	%	OR	IC 95%	%
Qualquer outro Transtorno	71,6 **	6,28	3,67-10,73	50,0 *	2,49	1,41-4,38	28,7%
Transtornos de Humor							
Depressão Maior	48,9 **	6,35	3,41-11,81	26,1 *	2,34	1,16-4,72	13,1%
Distímia	6,4 **			1,1			0,0%
Transtorno Afetivo Bipolar	2,1			1,1			0,0%
Qualquer Transtorno de Humor	53,9 **	7,75	4,16-14,42	28,3 *	2,61	1,3-5,23	13,1%
Transtornos de Ansiedade							
Fobias específicas	29,8 *	3,03	1,58-5,80	21,7	1,98	0,95-4,12	12,3%
Transtorno de Ansiedade Generalizada	17,7 **	8,55	2,51-29,09	5,4	2,28	0,53-9,80	2,5%
Agorafobia	6,4 *			5,4 *			0,0%
Transtorno de Pânico	2,8	1,75	0,32-9,73	3,3	2,02	0,33-12,36	1,6%
Transtorno de Estresse Pós-Traumático	3,5	2,21	0,42-11,58	2,2	1,33	0,18-9,65	1,6%
Transtorno Obsessivo-compulsivo	2,8			0,0			0,0%
Qualquer Transtorno de Ansiedade	43,3 **	4,13	2,29-7,47	27,2 *	2,02	1,03-3,96	15,6%
Uso de Substâncias							
Abuso/Dependência de Álcool	12,1 +	2,25	0,90-5,63	3,3	0,55	0,14-2,20	5,7%
Abuso/Dependência de Maconha	4,3	5,38	0,64-45,31	1,1	1,33	0,08-21,54	0,8%
Abuso de outras substâncias	2,8			0,0			0,0%
Qualquer abuso de substância	14,9 **	2,49	1,06-5,86	3,3	0,48	0,12-1,86	6,6%
Transtornos da Alimentação							
Anorexia Nervosa	1,4	1,74	0,16-19,44	0,0			0,8%
Bulimia Nervosa	2,1	1,30	0,21-7,94	0,0			1,6%
Transtornos Somatoformes							
Transtorno Hipocondríaco	2,1			0,0			0,0%
Transtorno Dismórfico Corporal	0,7	0,43	0,04-4,79	0,0			1,6%

OR = Odds Ratio (Comparado ao grupo Controle); IC 95% = Intervalo de Confiança de 95%

* $p < 0,05$ em relação ao grupo Controle; + $p < 0,05$ em relação ao grupo TAS Subclínico

Como pode ser observado nas figuras 6 e 7, foi possível verificar que a presença de comorbidades foi progressivamente maior de acordo com o subtipo de TAS (TAS generalizado 75,3%, TAS circunscrito 67,2%, TAS subclínico 50% e controle 28,7% - figura 6) e a gravidade do transtorno (TAS grave 72,0%, TAS moderado 74,7%, TAS leve 60,0%, TAS subclínico 50% e controle 28,7% - figura 7). Em ambas as circunstâncias a ocorrência de comorbidades psiquiátricas entre os sujeitos com TAS subclínico teve um padrão intermediário, colocando-se entre os controles e as formas menos intensas do TAS (TAS

circunscrito e os casos classificados quanto à gravidade como TAS leve). Quando analisados separadamente por grupos de transtornos, as variáveis transtornos de humor e transtornos de ansiedade seguem esse mesmo padrão de distribuição de acordo com os subtipos e gravidade do TAS. Por outro lado, quanto aos transtornos por uso de substâncias, não houve diferenças estatísticas entre os grupos TAS subclínico e controles.

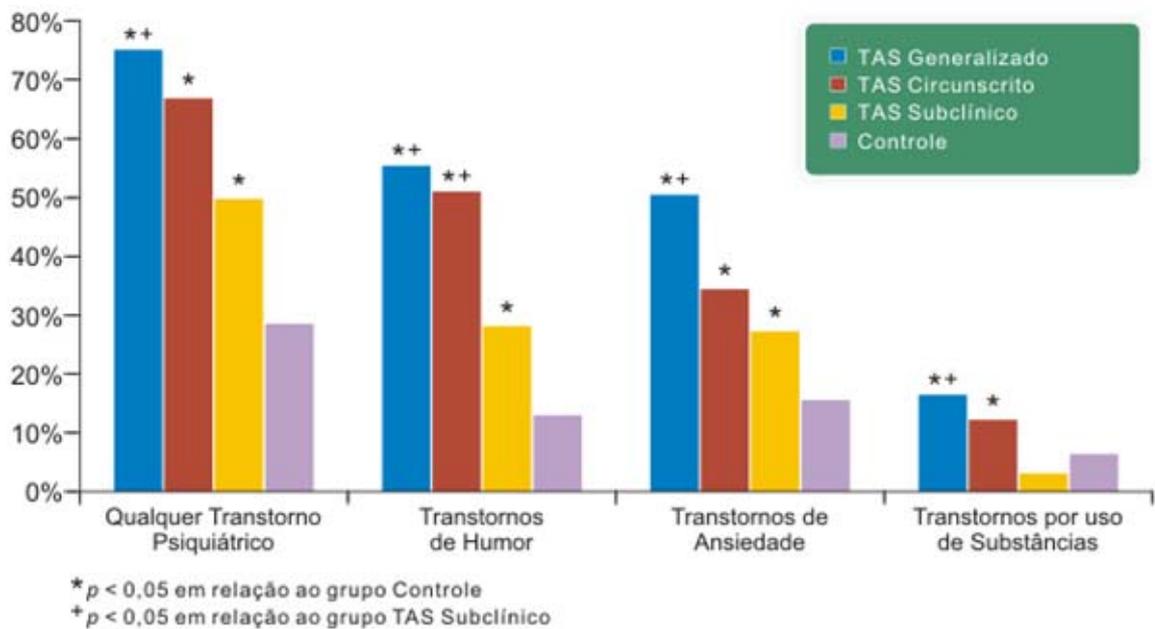


Figura 6 – Subtipos do TAS e comorbidades psiquiátricas

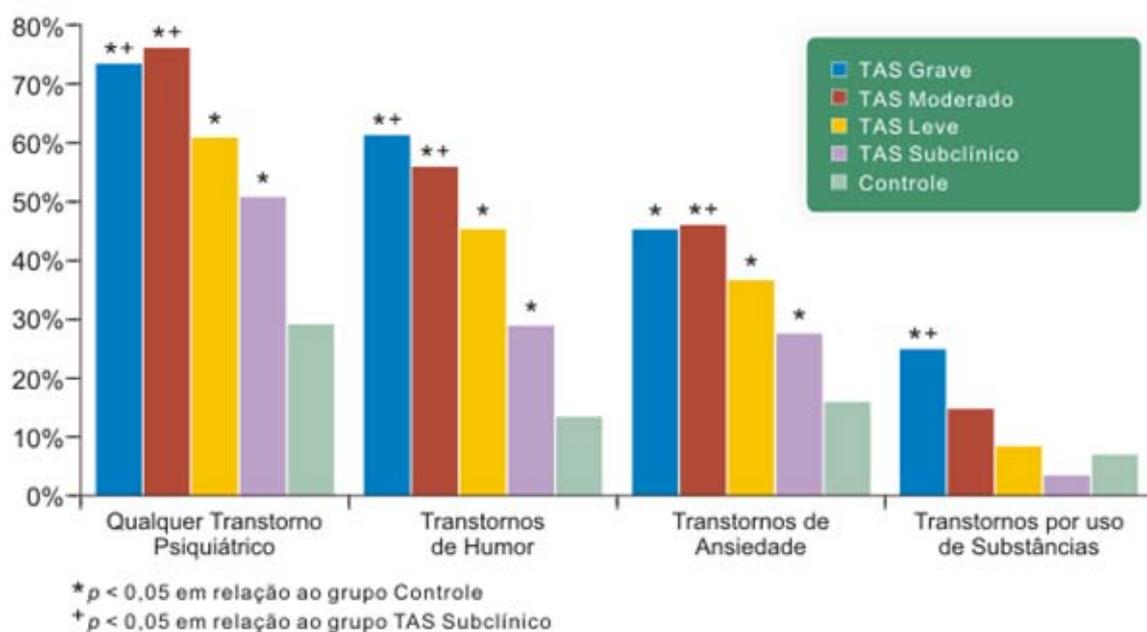


Figura 7 – Gravidade do TAS e comorbidades psiquiátricas

4.1.2. Escalas de ansiedade

Foram aplicadas as escalas SPIN, Liebowitz e BSPPS para a avaliação dos sintomas e da gravidade do TAS e a escala BAI para a avaliação de sintomas ansiosos de forma mais geral. Os grupos foram comparados quanto à média dos totais de cada escala e de cada uma de suas subescalas (Tabela 10).

Pôde-se observar, como seria esperado, que os sujeitos com TAS apresentam escores maiores se comparados aos controles e aos sujeitos com TAS subclínico em todas as escalas e subescalas, indicando maior nível de sintomas, de gravidade e de comprometimento. No que se refere aos sujeitos do grupo TAS subclínico, estes apresentam valores intermediários, com escores significativamente maiores que os controles em quase todas as escalas e subescalas, seja autoaplicadas, como no caso da SPIN, Liebowitz e BAI, ou heteroaplicadas, como no caso da BSPPS.

Tabela 10 – Escores médios das escalas e subescalas de ansiedade nos sujeitos dos grupos TAS, TAS subclínico e controle

	1 - TAS (N 141)	2 - TAS Subclínico (N 92)	3 - Controle (N 122)	MANOVA		Duncan <i>post-hoc</i> test $p < 0,05$
				F (df=2;225)	p	
SPIN						
Total	34,17	28,91	10,74	97,95	<0,001	1 > 2 > 3
Ser observado	8,00	7,63	2,50	64,08	<0,001	1 > 2, 3
Sintomas fisiológicos	7,89	6,34	2,83	51,90	<0,001	1 > 2 > 3
Inferioridade social	2,86	2,60	0,84	36,34	<0,001	1 > 2, 3
Auto-estima	9,60	8,31	3,22	91,14	<0,001	1 > 2 > 3
Inadequação social	5,81	4,03	1,34	46,38	<0,001	1 > 2 > 3
Liebowitz						
Total	69,92	53,57	23,23	99,47	<0,001	1 > 2 > 3
Medo	36,78	28,83	12,69	99,37	<0,001	1 > 2 > 3
Evitação	33,14	24,74	10,54	85,88	<0,001	1 > 2 > 3
BSPS						
Total	32,77	24,86	10,78	111,23	<0,001	1 > 2 > 3
Medo	13,81	10,66	4,10	105,38	<0,001	1 > 2 > 3
Esquiva	13,90	11,11	5,23	92,07	<0,001	1 > 2 > 3
Fisiológicos	5,05	3,09	1,44	42,04	<0,001	1 > 2 > 3
BAI						
Total	18,83	15,60	8,30	26,94	<0,001	1 > 2, 3
Neurofisiológica	4,77	3,71	1,72	16,66	<0,001	1 > 2, 3
Subjetiva	7,33	6,23	3,57	22,88	<0,001	1 > 2, 3
Pânico	2,88	1,97	0,98	19,44	<0,001	1 > 2 > 3
Autonômica	3,85	3,69	2,03	14,36	<0,001	1 > 2, 3

As diferenças entre os grupos quanto aos sintomas e gravidade medidos nas escalas poderia ter ocorrido em função das comorbidades com outros transtornos psiquiátricos, uma vez que houve um padrão de distribuição com essa variável similar ao das escalas (como pode ser observado na tabela de comorbidades - tabela 8). Com o objetivo de entender melhor esse fenômeno foram reavaliados os escores totais das escalas, porém selecionando em cada grupo apenas os voluntários que não apresentavam a ocorrência de outros transtornos psiquiátricos. Conforme apresentado na figura 8, houve uma pequena redução na média da maioria dos escores, porém foram mantidas as diferenças entre os grupos, sendo que os sujeitos com TAS e TAS subclínico apresentaram escores totais médios significativamente maiores do que os controles em todas as escalas.

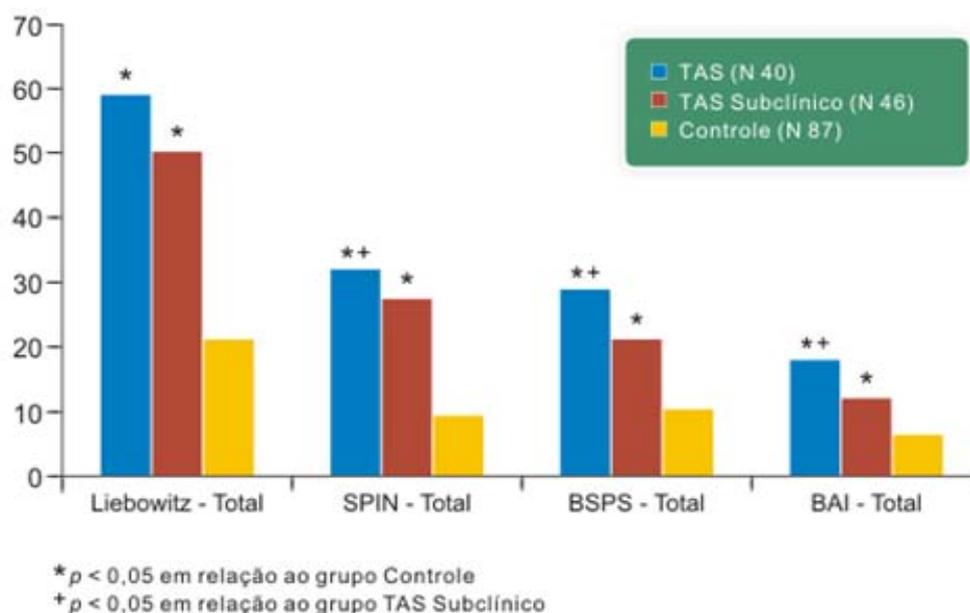


Figura 8 – Escores médios das escalas de ansiedade nos participantes sem outros transtornos psiquiátricos

4.1.3. Comprometimento do funcionamento psicossocial

Os resultados das escalas de funcionamento psicossocial são mostrados nas tabelas 11 e 12. A comparação entre os três grupos dos resultados da escala QSG-12 demonstra que houve diferença de comprometimento, com maiores prejuízos para os sujeitos do grupo TAS.

Com a escala DP, o grupo TAS apresentou escores maiores que os outros dois grupos em todos os domínios da escala, tanto quando avaliado ao longo da vida quanto atual (nas últimas duas semanas). O grupo TAS subclínico apresentou valores intermediários em todos os itens, havendo significância estatística em relação aos controles para o escore total e para os domínios escola, amigos e outros interesses tanto ao longo da vida quanto atual e para o domínio casamento/namoro apenas quando avaliado ao longo da vida. Além disso, nos resultados obtidos com a escala DP, mais da metade dos voluntários com TAS apresentaram comprometimento ao

menos moderado devido ao transtorno (escore dois ou mais) em algum momento de suas vidas nos seguintes domínios: escola, família, casamento/namoro, amizades e outros interesses.

Tabela 11 – Escores médios de comprometimento do funcionamento psicossocial avaliado pelas escalas QSG-12 e DP nos sujeitos dos grupos TAS, TAS subclínico e controle

	1 - TAS (N 141)	2- TAS Subclínico (N 92)	3 - Controle (N 122)	MANOVA		Duncan <i>post-hoc test</i> $p < 0,05$
				$F(df=2;225)$	p	
QSG- 12	27,85	25,11	22,90	14,23	< 0,001	1 > 2, 3
Disability Profile (DP)						
Total						
Atual	8,53	3,84	1,34	65,39	< 0,001	1 > 2 > 3
Ao longo da vida	12,24	6,71	3,11	79,17	< 0,001	1 > 2 > 3
Escola						
Atual	1,20	0,45	0,11	50,83	< 0,001	1 > 2 > 3
Ao longo da vida	1,58	0,76	0,38	54,76	< 0,001	1 > 2 > 3
Trabalho						
Atual	0,63	0,13	0,11	10,96	< 0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	0,90	0,45	0,21	13,59	< 0,001	1 > 2, 3
Família						
Atual	1,15	0,53	0,26	21,55	< 0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	1,36	0,74	0,40	21,36	< 0,001	1 > 2, 3
Casamento/namoro						
Atual	1,58	0,68	0,31	32,50	< 0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	2,37	1,45	0,89	57,10	< 0,001	1 > 2 > 3
Amizades						
Atual	1,45	0,74	0,23	44,91	< 0,001	1 > 2 > 3
Ao longo da vida	2,01	1,24	0,54	55,15	< 0,001	1 > 2 > 3
Outros interesses						
Atual	1,47	1,00	0,27	27,29	< 0,001	1 > 2 > 3
Ao longo da vida	2,14	1,50	0,49	42,31	< 0,001	1 > 2 > 3
Atividades da vida diária						
Atual	0,88	0,26	0,04	23,24	< 0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	1,33	0,37	0,18	28,74	< 0,001	1 > 2, 3
Comportamento Suicida						
Atual	0,17	0,03	0,00	4,99	=0,008	1 > 2, 3
Ao longo da vida	0,55	0,21	0,02	13,07	< 0,001	1 > 2, 3

Sobre o instrumento LSRDS, os resultados obtidos foram semelhantes aos encontrados com a escala DP, com o grupo TAS apresentando escores de comprometimento mais elevados quando comparados aos grupos TAS subclínico e controle, porém com diferenças menos marcantes entre os grupos para a maior parte dos domínios da escala LSRDS (Tabela 12). Quando

avaliadas as medidas para o prejuízo ao longo da vida, houve diferença no escore total médio entre os três grupos. O TAS subclínico apresentou valores intermediários e os sujeitos com TAS escores de comprometimento maiores. Esse padrão também foi encontrado nos domínios: distúrbios de humor, casamento/namoro, amizades e outros interesses. Analisando separadamente o grupo TAS, este apresentou prejuízos ao longo da vida maiores que os demais grupos em todos os domínios, exceto em abuso de álcool e de drogas. Os resultados das médias dos escores de comprometimento atual foram menos significativos, com o grupo TAS apresentando escores estatisticamente mais elevados que os dois outros grupos para o total e para os domínios: distúrbios de humor, escola, trabalho e casamento/namoro, e em relação apenas ao grupo controle para os domínios: amizades e outros interesses.

Tabela 12 – Escores médios de comprometimento do funcionamento psicossocial avaliado pela escala LSRDS nos sujeitos dos grupos TAS, TAS subclínico e controle

	1 - TAS (N 141)	2- TAS Subclínico (N 92)	3 - Controle (N 122)	MANOVA		Duncan <i>post-hoc</i> test $p < 0,05$
				$F(df=2;225)$	p	
Liebowitz Self-Rating Disability Scale (LSRDS)						
Total						
Atual	8,47	6,42	4,52	8,67	< 0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	13,16	9,05	6,21	25,26	< 0,001	1 > 2 > 3
Abuso de álcool						
Atual	0,54	0,47	0,43	0,56	NS	-
Ao longo da vida	0,87	0,63	0,56	3,43	=0,034	1 = 2 = 3
Abuso de drogas						
Atual	0,46	0,82	0,46	2,78	NS	-
Ao longo da vida	0,69	0,89	0,57	1,66	NS	-
Distúrbios do humor						
Atual	1,26	0,87	0,51	14,53	< 0,001	1 > 2 > 3
Ao longo da vida	1,54	1,05	0,62	21,86	< 0,001	1 > 2 > 3
Escola						
Atual	0,70	0,32	0,47	3,21	=0,042	1 > 2, 3
Ao longo da vida	1,02	0,47	0,62	5,69	=0,004	1 > 2, 3
Trabalho						
Atual	0,94	0,43	0,63	7,81	=0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	1,26	0,84	0,59	11,01	< 0,001	1 > 2, 3
Família						
Atual	0,95	0,63	0,60	3,62	=0,028	1 = 2 = 3
Ao longo da vida	1,30	0,87	0,82	5,99	=0,003	1 > 2, 3
Casamento/namoro						
Atual	1,32	0,76	0,54	16,20	< 0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	1,92	1,18	0,80	35,52	< 0,001	1 > 2 > 3
Amizades						
Atual	0,81	0,63	0,30	7,77	=0,001	1, 2 > 3
Ao longo da vida	1,42	0,97	0,54	19,47	< 0,001	1 > 2 > 3
Outros interesses						
Atual	0,84	0,66	0,31	8,88	< 0,001	1, 2 > 3
Ao longo da vida	1,50	1,08	0,51	24,61	< 0,001	1 > 2 > 3
Atividades da vida diária						
Atual	0,33	0,29	0,25	0,28	NS	-
Ao longo da vida	0,64	0,39	0,30	3,81	=0,023	1 > 2, 3
Comportamento suicida						
Atual	0,31	0,34	0,22	0,57	NS	-
Ao longo da vida	0,99	0,66	0,29	13,49	< 0,001	1 > 2 > 3

Ainda sobre o funcionamento psicossocial, analisando os sujeitos de acordo com a gravidade do transtorno (figura 9), na escala DP há uma progressão do comprometimento do grupo controle para os grupos TAS subclínico, TAS leve, TAS moderado e TAS grave, seja quando considerada a avaliação ao longo da vida (escores 3,11; 6,71; 9,9; 12,4 e 15,1

respectivamente), ou atual (escores 1,34; 3,84; 6,0; 8,69 e 11,67 respectivamente). Quando considerados os subtipos de TAS (figura 10), o mesmo padrão de progressão pôde ser observado em termos de prejuízo no funcionamento psicossocial, de controles para TAS subclínico, seguido de TAS circunscrito e TAS generalizado, seja quando considerada a avaliação ao longo da vida (escores 3,11; 6,71; 11,05 e 13,68 respectivamente), ou atual (escores 1,34; 3,84; 7,35 e 10,0 respectivamente).

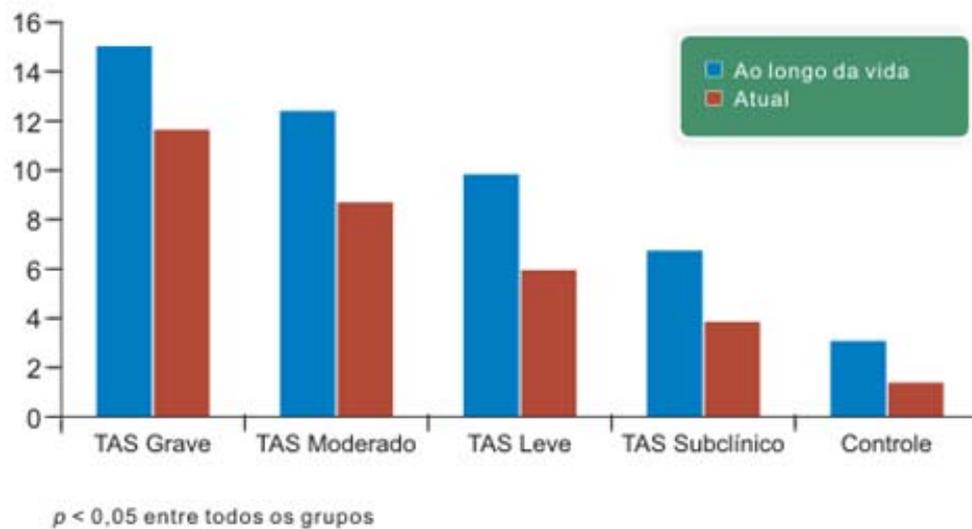


Figura 9 – Gravidade do TAS e comprometimento do funcionamento psicossocial pela escala DP

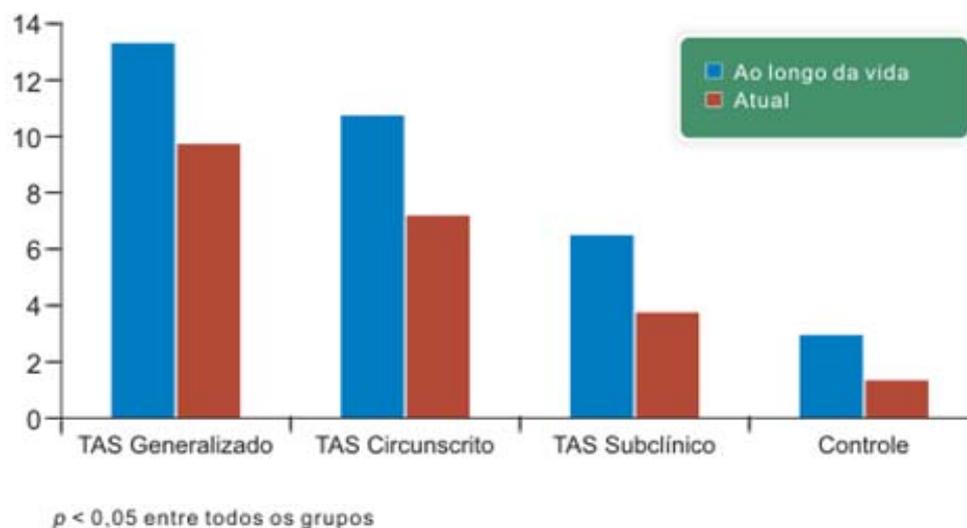


Figura 10 – Subtipos do TAS e comprometimento do funcionamento psicossocial pela escala DP

Poderíamos ainda supor que parte do comprometimento presente no grupo TAS subclínico e no grupo TAS fosse consequência da presença de comorbidades psiquiátricas e não apenas pelos sinais e sintomas de ansiedade social, uma vez que as taxas de prevalência de outros transtornos psiquiátricos foram mais elevadas nesses dois grupos em relação aos controles. Considerando essa possibilidade, foi comparada separadamente a média dos escores totais das escalas de funcionamento psicossocial selecionando apenas os sujeitos de cada grupo que não apresentavam quaisquer comorbidades com outros transtornos psiquiátricos. Como pode ser visto na figura 11, houve realmente uma redução no total dos escores das escalas DP e LSRDS, tanto na avaliação atual quanto ao longo da vida, quando excluídos os sujeitos que apresentavam quaisquer outros transtornos psiquiátricos atuais ou prévios. No entanto, as diferenças entre os três grupos mantiveram-se significativas. Na escala DP, tanto na avaliação ao longo da vida (TAS=9,79; TAS subclínico=5,58 e controle=2,94) quanto na atual (TAS=6,68; TAS subclínico=3,37 e controle=1,18), o comprometimento nos sujeitos sem comorbidades é estatisticamente maior no grupo TAS do que no grupo TAS

subclínico, que por sua vez é maior do que nos controles. Na escala LSRDS os resultados demonstraram que os sujeitos tanto com TAS subclínico quanto com TAS apresentam maior comprometimento de que os controles, seja na avaliação atual (TAS=6,42; TAS subclínico=6,90 e controle=3,09) ou ao longo da vida (TAS=10,33; TAS subclínico=8,19 e controle=4,58). Em relação à escala QSG-12, as médias obtidas seguem o mesmo padrão (TAS=25,00; TAS subclínico=23,76 e controle=22,39), porém tem significância estatística somente a diferença entre os escores dos grupos TAS e controle.

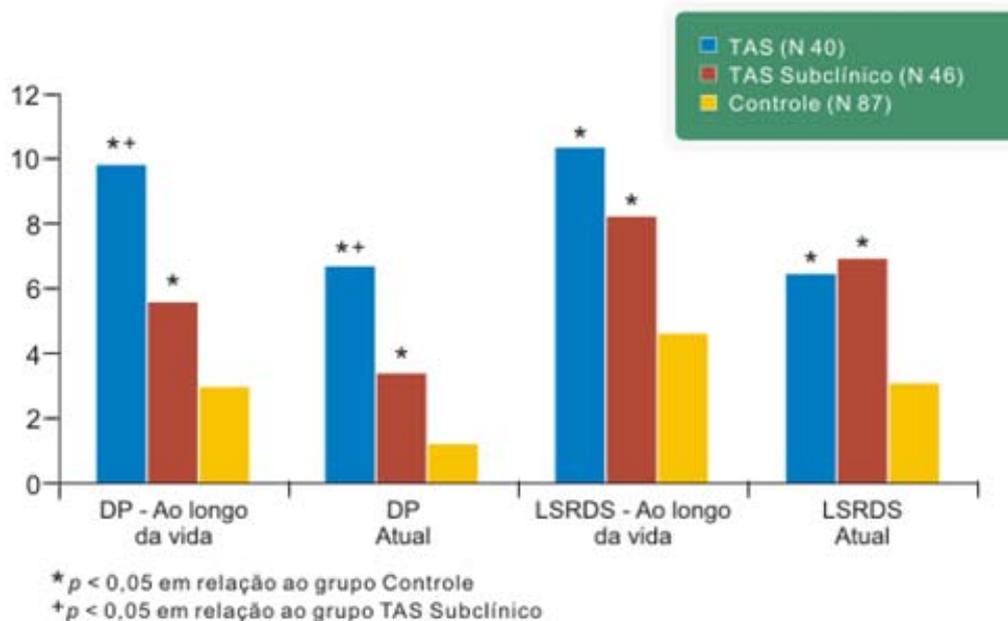


Figura 11 – Comprometimento do funcionamento psicossocial entre os participantes sem comorbidades

Dessa forma, independente da presença de comorbidades, o comprometimento no funcionamento psicossocial foi em média maior no grupo TAS, seguido pelo grupo TAS subclínico.

4.2. Estudo II – Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS

Não foram encontradas diferenças com significância estatística entre os grupos em termos de escolaridade média, nível socioeconômico e tempo médio do transtorno psiquiátrico. Também não houve diferença entre os grupos em relação à síndrome de hiper mobilidade articular (pânico=39,0%; TAS=42,7%; controle=47,1% - tabela 7). Quanto à idade e sexo, o grupo pânico apresenta idade maior que os outros dois grupos, assim como maior proporção de homens.

4.2.1. Prevalência de PVM

Conforme os critérios atualmente estabelecidos para o diagnóstico de PVM, quando avaliados os resultados ecocardiográficos na projeção longitudinal e com limite de corte de 2 mm, a prevalência de PVM foi de 2,4% no grupo pânico e de 4,5% no grupo TAS, ambos sem diferenças estatísticas em relação ao grupo controle (1,0%).

Tabela 13 - Comparação da prevalência de PVM e outras medidas ecocardiográficas nos três grupos

Variáveis	Pânico (n=41)	TAS (n=89)	Controle (n=102)
Visão paraesternal longitudinal			
Prevalência de PVM	2,4% (1)	4,5% (4)	1,0% (1)
Deslocamento médio valvar	0,28 (±0,59)	0,35 (±0,66)	0,36 (±0,64)
Prevalência de qualquer deslocamento	19,5% (8)	23,6% (21)	26,5% (27)
Espessura média da valva mitral	2,34 (±0,47)	2,37 (±0,50)	2,31 (±0,45)
Insuficiência Mitral	7,3% (3)	14,6% (13)	7,8% (8)
Alongamento de Cordoalha	2,4% (1)	4,5% (4)	4,9% (5)

Sem diferenças estatísticas entre os grupos

Considerando a média do deslocamento valvar nos participantes de cada grupo (pânico=0,28; TAS=0,35; controle=0,36), ou ainda a prevalência de qualquer deslocamento valvar acima das extremidades anulares durante a sístole (pânico=19,5%; TAS=23,6%; controle=26,5%), também não ocorreram diferenças estatísticas entre os grupos.

Outros dados avaliados que estão relacionados à morfologia e função da valva mitral incluem a presença de alongamento de cordoalhas (pânico=2,4%; TAS=4,5%; controle=4,9%) e a presença de regurgitação mitral (pânico=7,3%; TAS=14,6%; controle=7,8%), novamente sem diferenças entre os três grupos. Ainda sobre a ocorrência de regurgitação mitral, em todos os casos da amostra estudada que foram diagnosticados com regurgitação, independente do grupo, a alteração foi classificada como leve ou mínima. Quanto à espessura da valva, que tem correlação com a taxa de complicações, a média de espessamento valvar foi semelhante nos participantes de cada grupo (pânico=2,34mm; TAS=2,37mm; controle=2,31mm).

Vale destacar que dos participantes diagnosticados com PVM em toda a amostra, apenas um apresentava regurgitação mitral, que foi classificada como leve, e dois apresentavam alongamento de cordoalhas. Além disso, nenhum apresentava espessamento valvar significativo ou prolapso clássico (espessamento valvar mitral maior que 5mm).

4.2.2. Avaliação pelos critérios diagnósticos antigos

Tabela 14 - Comparação dos critérios diagnósticos antigos de PVM nos três grupos

Variáveis	Pânico (n=41)	TAS (n=89)	Controle (N=102)
Visão apical de 4-câmaras			
Deslocamento médio valvar	1,37 (±1,04)	1,60 (±0,97)	1,61 (±1,03)
Prevalência de qualquer deslocamento	68,3% (28)	78,7% (70)	79,4% (81)
Prevalência de PVM	2,4% (1)	4,5% (4)	10,8% (11)
PVM pelo modo-M	2,4% (1)	6,7% (6)	4,9% (5)

Sem diferenças estatísticas entre os grupos

Para efeitos de comparação com os diversos estudos anteriores realizados sobre a possível associação entre os transtornos de ansiedade e o PVM, foram feitas também no presente estudo medidas da valva mitral na projeção apical de 4-câmaras e no modo-M, mesmo sendo esses métodos atualmente considerados inadequados para a definição isolada desse diagnóstico ecocardiográfico (Playford and Weyman, 2001; Weisse, 2007; Filho *et al*, 2008).

Na visão apical de 4-câmaras foi medido o deslocamento médio valvar nos três grupos (pânico=1,37; TAS=1,60; controle=1,61) e a prevalência de qualquer deslocamento valvar sistólico ultrapassando o plano do anel mitral nessa projeção (pânico=68,3%; TAS=78,7%; controle=73,8%), não havendo diferenças significativas entre os grupos para ambas as medidas. Quando comparamos a prevalência de PVM por esse método (pânico=2,4%; TAS=4,5%; controle=10,8%), observamos que foi mais elevada no grupo controle, porém sem alcançar significância estatística.

Quanto à ocorrência de PVM pelo modo-M (pânico=2,4%; TAS=6,7%; controle=4,9%), também não se observou diferenças estatísticas entre os grupos.

Conforme esperado, a concordância entre os três métodos ecocardiográficos foi baixa. Dos casos de PVM confirmados pela visão paraesternal longitudinal, apenas metade apresentavam o diagnóstico pelo modo-M e nenhum pela visão apical de 4-câmaras. Além disso, a prevalência de PVM no total da amostra foi mais elevada com as projeções antigas (paraesternal longitudinal=2,6%; apical de 4-câmaras=6,9%; modo-M=5,2%).

5. DISCUSSÃO

5.1. Estudo I - Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social

Pelos resultados do presente estudo foi possível determinar que as taxas de prevalência de comorbidades psiquiátricas, assim como o comprometimento no funcionamento psicossocial, aumentam progressivamente ao longo do espectro da ansiedade social. Apesar da menor gravidade dos casos de TAS subclínico, eles apresentam um grau proeminente de comprometimento psicossocial e elevadas taxas de outros transtornos psiquiátricos.

Em relação à prevalência de comorbidades, depressão maior foi a comorbidade mais frequente, seguida de fobias específicas e transtorno de ansiedade generalizada. Quanto aos transtornos por uso de substâncias, a comorbidade em relação ao abuso e dependência de álcool foi significativamente maior no grupo TAS, mas de maneira geral a prevalência foi baixa em todos os grupos. É possível que isso seja devido à amostra utilizada no estudo, composta apenas por estudantes universitários. Ainda em relação às comorbidades, foi também determinado que a presença de outros transtornos psiquiátricos foi significativamente maior no grupo TAS subclínico quando comparado ao grupo controle. Esses resultados são consistentes com os achados de outros estudos que avaliaram comorbidades no espectro de ansiedade social (Fehm *et al* 2008; Merikangas *et al*, 2002; Davidson *et al*, 1994).

As implicações clínicas referem-se à indicação de que indivíduos com múltiplos transtornos estão entre os mais gravemente afetados (Kessler *et al*, 1994; Chartier *et al*, 2003). Além disso, pesquisas prévias demonstraram que indivíduos com comorbidades têm em média maior gravidade de sintomas, maior tendência a tentar suicídio, são mais propensos a procurar tratamento de saúde mental e apresentam pior prognóstico (Emmanuel *et al*, 1998; Gorman, 1997; Lépine e Pélissolo, 1996).

É oportuno destacar a importante discussão existente sobre o uso da palavra comorbidade para indicar a concomitância de dois ou mais diagnósticos psiquiátricos. O termo comorbidade foi introduzido na medicina por Feinstein (1970) para indicar aqueles casos em que uma entidade clínica adicional distinta ocorre durante o curso clínico de um paciente tendo uma doença já estabelecida. Em psiquiatria esse termo tem se tornado muito utilizado nos últimos anos para indicar não somente aqueles casos em que o paciente recebe um diagnóstico de uma patologia clínica e um diagnóstico psiquiátrico, mas também nos casos em que o paciente recebe dois ou mais diagnósticos psiquiátricos. No entanto, em muitos casos não está claro se os diagnósticos concomitantes refletem a presença de entidades clínicas distintas ou múltiplas manifestações de um único quadro (Maj, 2005; Lilienfeld *et al*, 1994). Isso, em parte, é resultado da proliferação de categorias diagnósticas nas classificações recentes, com relativa ausência de regras hierárquicas entre os transtornos. A publicação do DSM-III-R e a definição dos transtornos mentais de forma categórica e não dimensional, teve o efeito de tornar os diagnósticos mais operacionais, porém compartimentou os transtornos (Maj, 2005; Cloninger, 2002). Na verdade, a frequente co-ocorrência de transtornos mentais pode inclusive ser entendida como uma evidência contra a idéia que esses transtornos representam entidades distintas (Cloninger, 2002).

De qualquer forma, o termo comorbidade, no caso do presente estudo, refere-se à ocorrência em um mesmo indivíduo dos critérios de TAS e dos critérios de outro transtorno psiquiátrico, como estabelecidos atualmente. Para os grupos TAS subclínico e controle não há de fato comorbidade, pois esses grupos não apresentam um transtorno psiquiátrico de base. Nesse caso o termo indica apenas a ocorrência de outros transtornos psiquiátricos nesses grupos.

A idéia dimensional de um espectro do TAS pôde ser claramente demonstrada neste estudo através dos resultados obtidos nas escalas de ansiedade, com escores

significativamente mais elevados no grupo TAS subclínico em comparação com o grupo controle em quase todas as escalas e subescalas utilizadas, denotando maior nível de sintomatologia. Já no grupo TAS, conforme esperado, os escores foram mais elevados que dos outros dois grupos em todas as escalas e subescalas. Vale a pena ressaltar que as diferenças encontradas entre os grupos relativas à gravidade/sofrimento medidas com as escalas de ansiedade não foram devido à elevada presença de comorbidades psiquiátricas, conforme indicado pela análise realizada somente com os sujeitos sem comorbidades psiquiátricas ao longo da vida.

Quanto aos valores das escalas de funcionamento psicossocial, no grupo TAS subclínico foram verificados maiores escores do que no grupo controle em duas escalas utilizadas, LSRDS e DP, que refletem, de maneira geral, os prejuízos gerados pelos sintomas da ansiedade social. No presente estudo o grupo TAS subclínico diferenciou-se do grupo controle, relativo ao comprometimento psicossocial, mesmo quando os grupos foram controlados para a presença de comorbidades. Esses resultados são consistentes com os achados de Fehm *et al* (2008), e à primeira vista contradiz o fato de que em muitos dos sujeitos com TAS subclínico o critério do DSM-IV de sofrimento subjetivo não é preenchido (Fehm *et al*, 2008). O grupo TAS, por sua vez, apresentou maiores escores que os outros dois grupos nas três escalas de comprometimento funcional, mais uma vez fortalecendo a noção de um espectro do TAS.

Na LSRDS e na DP os escores foram maiores em todos os itens para o pior período da vida do que para as duas últimas semanas (atual), demonstrando que há flutuações na apresentação dos sintomas e no comprometimento causado no funcionamento psicossocial ao longo do tempo. Esses achados podem sugerir que muitos sujeitos tenham sofrido restrições mais graves no passado, tendo aprendido a conviver e enfrentar pelo menos parcialmente suas incapacidades (Wittchen *et al*, 2000). Em outros artigos que utilizaram as escalas LSRDS e

DP para avaliação do funcionamento psicossocial também foi demonstrado que o TAS afeta muitas áreas da vida, mas em particular as relações românticas, educação, carreira e relações familiares e que a presença de comorbidades prévias ou atuais aumenta consideravelmente a frequência do comprometimento específico do transtorno (Wittchen *et al*, 2000; Schneier *et al*, 1994).

Levando-se em conta a definição da ansiedade social como um espectro, quando dividimos o TAS de acordo com a gravidade dos sintomas, em casos leves, moderados e graves, ou de acordo com os subtipos, em circunscrito e generalizado, é possível observar um aumento gradativo do comprometimento psicossocial e da prevalência de comorbidades psiquiátricas conforme passamos dos controles para o TAS subclínico, seguidos pelas formas menos intensas do TAS (TAS circunscrito ou casos leves) e por fim as formas mais intensas (TAS generalizado e casos moderados e graves). O fato de o grupo TAS subclínico apresentar menos comorbidades e comprometimento do que o TAS leve ou circunscrito, as formas menos intensas do transtorno, está em concordância com o que seria esperado pelos critérios diagnósticos atuais, uma vez que os indivíduos com TAS subclínico não apresentam critérios para serem classificados como TAS. No entanto, esses sujeitos têm significativamente mais comprometimento e prevalência de outros transtornos psiquiátricos do que os controles, comportando-se como um grupo intermediário, préclínico.

Os resultados do presente estudo reforçam a concepção de que o aumento da gravidade dos sintomas de ansiedade social está associado com maior comprometimento funcional e com um número aumentado de problemas psicológicos (Bijl *et al*, 1998; Furmark *et al*, 2000; Stein e Deutsch, 2003; Stein *et al*, 2000; Safren *et al*, 1996; Acarturk *et al*, 2008; Merikangas *et al*, 2002). Além disso, utilizando o teste de simulação de falar em público, um modelo experimental usado na indução de ansiedade em pesquisa, Freitas (2010) demonstrou que os níveis de ansiedade experimentados pelos grupos TAS subclínico e TAS em situação

de exposição são semelhantes e ambos mais elevados que dos sujeitos controles. O que diferencia os dois grupos quanto ao medo, evitação e prejuízos funcionais é a autoavaliação negativa em situações de exposição social, que está associada à redução no volume do córtex cingulado anterior. Há ainda correlação positiva entre os níveis de ansiedade e o volume da amígdala direita, indicando que a associação entre ansiedade e volume da amígdala pode fazer parte de um *continuum* de alterações de formas subclínicas até formas severas de TAS. Assim, a persistência de um estado alterado de atividade funcional em áreas cerebrais específicas frente a situações de provocação de ansiedade poderia resultar em mudanças estruturais em tais regiões (Abou-Saleh, 2006; Freitas, 2010).

O estudo tem como pontos fortes o fato de utilizar uma amostra selecionada da comunidade, não submetida a tratamento específico e balanceada quanto à idade, sexo, escolaridade e nível socioeconômico. Além disso, houve um cuidado em particular para que os entrevistadores estivessem “cegos” em relação aos grupos dos participantes tanto para o diagnóstico de TAS quanto para a avaliação de comorbidades ou das escalas de funcionamento psicossocial. Algumas limitações são o fato de terem sido avaliadas comorbidades apenas com os transtornos do eixo I do DSM-IV, de não ter sido determinado o início dos transtornos psiquiátricos comórbidos, não sendo possível caracterizar quais transtornos tenderam a iniciar antes, e o fato da amostra ser constituída somente por adultos jovens (estudantes universitários).

A questão da definição dos transtornos mentais como categóricos ou dimensionais tem sido bastante discutida nos últimos anos, principalmente para os transtornos de humor, de personalidade e obsessivo compulsivo (Akiskal e Benazzi, 2006; Hankin *et al*, 2005; Skodol *et al*, 2005; Acarturk *et al*, 2008; Dell’Osso *et al*, 2002). No caso do TAS, não há ainda um modelo único validado para a definição de espectro em ansiedade social (Stein *et al*, 2004; Chavira e Stein, 1999; Schneier *et al*, 2002; Dell’Osso *et al*, 2002). Na verdade, não há um

ponto de corte claro e absoluto para estabelecer quando a ansiedade social se torna patológica. O limite está associado com o comprometimento e sofrimento gerados pelas situações, e esta é uma das mais importantes razões na ampla variação de prevalência de TAS entre os estudos (Pélissolo *et al*, 2000; Wittchen e Fehm, 2001; Faravelli *et al*, 2000; Furmark, 2002). Também não há um consenso nos critérios relativos à definição de TAS subclínico, que representa, de maneira geral, os indivíduos que apresentam características de TAS, porém não preenchem todos os critérios diagnósticos. A classificação em termos de espectro poderia inclusive refletir melhor a tendência dos sujeitos com TAS de oscilar ao longo do tempo entre o diagnóstico completo de TAS e o diagnóstico de subclínico ou apenas de níveis limitados de sintomas (Acarturk *et al*, 2009; Merikangas *et al*, 2002). Poderia ser argumentado que, quando uma perspectiva dimensional é utilizada em lugar da categórica, seria esperada uma variação gradual e menor especificidade diagnóstica, porém, o que esses dados demonstram é que a categoria diagnóstica TAS, como atualmente descrita, exclui pacientes apresentando importantes limitações na qualidade de vida e em risco de complicações pelo transtorno.

Por outro lado, alguns autores acreditam que o TAS, mesmo com os critérios diagnósticos atuais, já é excessivamente diagnosticado em estudos epidemiológicos (Narrow *et al*, 2002), ou ainda que o TAS representa a medicalização da timidez e, dessa forma, a definição da categoria subclínica para o TAS seria a expansão de um grupo diagnóstico já controverso. É ainda possível que a categoria subclínica seja heterogênea, composta por alguns casos que não foram diagnosticados, outros que realmente são subclínicos para o transtorno e alguns em sobreposição com os controles. Assim, uma crítica para a definição dimensional do TAS seria o risco de diminuir a especificidade do diagnóstico. De maneira geral, há sempre uma troca entre sensibilidade e especificidade quando se modifica os limites diagnósticos para a inclusão em uma categoria.

De qualquer forma, síndromes do TAS abaixo do limiar diagnóstico parecem ser indicadores de psicopatologia, comprometimento e incapacidade, um fato com importantes implicações clínicas a respeito de diagnóstico, intervenção e prevenção. É necessário avaliar de forma judiciosa se o critério atual de sofrimento e prejuízo funcional do DSM-IV não precisaria de uma rediscussão e revisão de sua validade (Beals *et al*, 2004; Kessler *et al*, 2003).

5.2. Estudo II – Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS

Como resultado principal do presente estudo não foram encontradas diferenças na prevalência de PVM entre os sujeitos do grupo pânico, TAS e controle, seja pelos critérios ecocardiográficos atuais ou antigos para o diagnóstico de PVM. As prevalências encontradas foram compatíveis com a esperada, uma vez que dados recentes de prevalência de PVM na população geral têm encontrado valores de 2% a 3%, sem diferenças por sexo e igual distribuição dos 30 aos 80 anos de idade (Hayek *et al*, 2005; Playford e Weyman, 2001; Freed *et al*, 1999).

Quando comparadas medidas ecocardiográficas contínuas, como a média do deslocamento valvar sistólico que ultrapassa o plano do anel mitral, seja na visão longitudinal ou na apical de 4-câmaras, ou ainda o espessamento valvar médio, também não houve diferenças significativas entre os grupos. Essas medidas são importantes considerando-se que pudesse haver alterações menores da valva mitral associadas aos transtornos estudados e levando-se em conta que parece existir um *continuum* de gravidade nas alterações da valva mitral (Playford e Weyman, 2001).

Todos os casos de PVM diagnosticados em nosso estudo, independente do grupo, apresentavam alterações discretas, e foram classificados como não clássico (espessura da valva

<5mm). Estudos longitudinais apontam o espessamento dos folhetos, que está diretamente relacionado à degeneração mixomatosa da valva, como o maior indicador de piora no prognóstico do PVM (Marks *et al*, 1989; Nishimura *et al*, 1985). Atualmente é, inclusive, discutida por alguns autores a questão de que o prolapso não clássico possa ser uma variante da normalidade, uma anormalidade benigna da anatomia mitral ou ainda um estágio intermediário no espectro dessa alteração (Marks *et al*, 1989; Hayek *et al*, 2005; Weisse, 2007).

Como era esperado, a ocorrência do diagnóstico de PVM no total da amostra foi mais elevada com a utilização dos critérios ecocardiográficos mais antigos do que com os atuais, sendo cerca de duas vezes maior no modo-M e quase três vezes maior na visão apical de 4-câmaras. Do mesmo modo, houve baixa confiabilidade entre os métodos, comprovando os resultados encontrados em estudos anteriores (Weisse, 2007; Playford e Weyman, 2001). É possível que questões metodológicas como o fato dos avaliadores estarem “cegos” em relação ao diagnóstico psiquiátrico dos pacientes e os grupos apresentarem frequências semelhantes de síndrome da hiper mobilidade articular justifique a ausência de diferenças estatísticas em todas as projeções.

De fato, o diagnóstico de PVM associado com alterações valvares menores representa um desafio e, em algumas circunstâncias, mesmo sob a inspeção direta, a distinção entre uma valva normal e prolapsada pode ser difícil (Playford e Weyman, 2001). Apesar da complicada trajetória dos critérios diagnósticos, a ecocardiografia continua sendo considerada o método ideal para o diagnóstico de PVM, pois permite a visualização não invasiva de ambos os folhetos em relação ao anulo mitral (Weisse, 2007). No entanto, seu uso não criterioso pode trazer mais problemas do que soluções para os pacientes de forma geral e para indivíduos com transtornos de ansiedade, em particular. Ainda hoje, é bastante comum o atendimento em consultório de pacientes com transtorno de pânico, TAS ou mesmo outros transtornos de ansiedade que passaram previamente por avaliação cardiológica e foram diagnosticados com

PVM. Em uma avaliação cardiológica mais minuciosa é provável que parte desses sujeitos não tenha esse diagnóstico quando considerados os critérios atuais de PVM, que é baseado no risco de complicações. Porém, isso é o suficiente para validar de forma errônea o medo do paciente de ter um problema cardíaco justificando seus sintomas, o que pode retardar o diagnóstico e o tratamento do transtorno de ansiedade e aumentar a dificuldade do paciente em aceitar que tem um transtorno mental. Pode-se dizer que com o modo-M e a projeção apical de 4-câmaras é possível, de acordo com a técnica do avaliador, construir um diagnóstico, uma explicação cardiológica para queixas apresentadas pelo paciente que não tem um substrato patológico cardíaco real (Filho *et al*, 2008).

Sobre as hipóteses causais possíveis para a conexão entre essas condições clínicas, nenhuma foi convincentemente sustentada. Inicialmente a suspeita da associação surgiu baseada em sintomas que seriam comuns tanto no PVM quanto nos transtornos de ansiedade, como palpitações, dor torácica, dispnéia, fadiga, tontura, síncope. Assim, foi proposto que os transtornos de ansiedade, e em particular o transtorno de pânico, pudessem ser causados pelo PVM ou *vice-versa* (Pariser *et al*, 1978; Pariser *et al* 1979; Kantor *et al*, 1980; Gorman *et al*, 1981; Katerndahl, 1993). Por outro lado, alguns casos de PVM poderiam resultar de alterações fisiológicas associadas com a atividade emocional experimentada pelos pacientes com transtorno de pânico, ou poderiam ser secundários às mudanças hemodinâmicas produzidas pelos ataques de pânico (Margraf *et al*, 1988). Na direção inversa, haveria a possibilidade de que ocorressem ataques de pânico provocados por uma hipotética arritmia cardíaca secundária ao PVM (Min e Lee, 1986).

Uma alternativa para a relação causal direta seria o PVM contribuindo com outros fatores para a deflagração da crise de pânico em indivíduos com maior vulnerabilidade biológica. O modelo cognitivo sugere que pacientes com transtorno de pânico tendem a apresentar interpretações catastróficas a partir de estímulos diversos ou sensações corporais (Clark, 1986).

Estes estímulos incluiriam, por exemplo, um diagnóstico cardiológico dado de maneira brusca ou a percepção de arritmia ou taquicardia sem maior significado clínico, situações que podem ser encontradas entre pacientes com PVM. Esses estímulos poderiam ser interpretados como risco à vida e levar ao aumento da ansiedade e a manifestações autonômicas, desencadeando a crise de pânico em uma pessoa já predisposta (Cordás *et al*, 1991).

Além disso, seria ainda possível que houvesse uma terceira variável, como a síndrome de hiper mobilidade articular, atuando como variável de confusão entre o PVM e os transtornos de ansiedade. A síndrome de hiper mobilidade articular é uma alteração benigna do tecido conectivo que pode ter mecanismos fisiopatológicos em comum com o PVM (Beighton *et al* 1999; Pitcher e Grahame, 1982; Child, 1986; Lewkonja, 1993; Tamura *et al*, 1994; Morgan e Grahame, 1996) e também é possível que esteja associada aos transtornos de ansiedade (Martín-Santos *et al*, 2007; Bulbena *et al*, 1988; Gago, 1992; Bulbena *et al*, 1993; Martín-Santos *et al*, 1998). No entanto, em apenas um estudo anterior sobre transtornos de ansiedade e PVM houve controle dessa variável (Martin-Santos *et al*, 1998).

Estabelecer conexão causal seria mais fácil caso houvesse diferenças em outras medidas biológicas. Em pacientes com transtorno de pânico com e sem PVM, não foram verificadas diferenças quanto ao perfil de sintomas (Martin-Santos *et al*, 1998), resposta à infusão de lactato (Gorman *et al*, 1981; Dager *et al*, 1987) e risco familiar para o transtorno (Crowe *et al*, 1980).

A própria hipótese inicial de que o PVM e os transtornos de ansiedade pudessem compartilhar de queixas semelhantes envolvendo sintomas clínicos como dispnéia, dor torácica atípica, tontura, palpitações, síncope, fadiga, não é adequada uma vez que os estudos populacionais mais recentes amparam a hipótese de que não há associação entre esses sintomas e o PVM na ausência de insuficiência cardíaca congestiva (Playford e Weyman, 2001; Freed *et al*, 1999; Gilon *et al*, 1999).

As principais limitações metodológicas do estudo incluem o tamanho da amostra e o fato do grupo pânico não estar balanceado quanto à idade e sexo com os outros dois grupos. No entanto, em todos os casos de PVM do estudo as alterações encontradas foram pequenas ou limítrofes e não houve diferenças entre os grupos em relação aos dados ecocardiográficos contínuos. Assim, mesmo que avaliássemos uma amostra maior ou ainda que desenvolvêssemos um estudo populacional, caso houvesse alguma associação poderia ser dito que a mesma é infrequente e ocorre principalmente em sujeitos com variantes menores de PVM. Em relação ao balanceamento, de acordo com estudos de coorte para doenças cardiovasculares, o diagnóstico de prolapso não apresenta variações na prevalência de acordo com a idade, com distribuição similar nas diferentes décadas de vida utilizando os critérios diagnósticos atuais (Freed *et al*, 1999). Esse resultado é consistente com a patologia do prolapso, que sugere que mudanças mixomatosas, uma vez estabelecidas, poderiam progredir, mas não desaparecer com a idade. Além disso, é sabido que com os critérios diagnósticos atuais não há associação com o sexo (Freed *et al*, 1999), contrastando com os resultados obtidos utilizando-se os critérios ecocardiográficos antigos (Levy e Savage, 1987).

O estudo tem como pontos fortes o fato de ser, de acordo com nosso conhecimento sobre o tema, o primeiro estudo avaliando a associação de PVM com transtorno de pânico ou TAS a utilizar os critérios ecocardiográficos atualmente estabelecidos para o diagnóstico de PVM. Além disso, os participantes foram também avaliados em outras projeções ecocardiográficas, utilizadas em estudos anteriores, para efeito de comparação. Os grupos estavam balanceados quanto ao nível socioeconômico, anos de escolaridade e ausência de comorbidades psiquiátricas e não havia diferenças estatísticas quanto à presença de síndrome de hiper mobilidade articular. Por fim, houve um cuidado em particular para que os cardiologistas que realizaram os exames ecocardiográficos estivessem “cegos” em relação ao diagnóstico psiquiátrico dos participantes.

6. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo confirmam e ampliam os achados anteriores a respeito das taxas de comorbidades e comprometimento no funcionamento psicossocial no TAS. Provavelmente os resultados mais importantes referem-se ao fato de que tanto a prevalência de comorbidades quanto o comprometimento psicossocial apresentam valores “dose dependentes” sobre o diagnóstico, ficando demonstrado que o TAS subclínico, assim denominado em função dos critérios diagnósticos atuais, causa considerável prejuízo no funcionamento psicossocial e tem taxas de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos aumentadas em comparação aos sujeitos controles.

Além disso, não houve associação entre os transtornos de ansiedade avaliados e o PVM, e todas as alterações encontradas nos participantes foram pequenas ou limítrofes, independente dos critérios diagnósticos utilizados. A relação entre essas condições parece ser mais consequência do acaso e da conjunção de diversos fatores históricos no processo de construção desses diagnósticos. Dessa forma, é preciso desmistificar a relação entre essa alteração cardíaca e o transtorno de pânico e o TAS, pelas importantes implicações que pode ter para a aceitação do diagnóstico pelos pacientes e em seu tratamento psiquiátrico, embora estudos de base populacional com amostras maiores ainda sejam desejáveis e oportunos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abou-Saleh MT. Neuroimaging in psychiatry: An update. *J Psychosom Res* 2006;61(3):289-93.
2. Abumusse, LVM. Transtorno de ansiedade social e os prejuízos funcionais relacionados a vida cotidiana: validação de escalas. [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2009.
3. Acarturk C, de Graaf R, van Straten A, Have MT, Cuijpers P. Social phobia and number of social fears, and their association with comorbidity, health-related quality of life and help seeking: a population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43(4):273-9.
4. Acarturk C, Smit F, de Graaf R, van Straten A, ten Have M, Cuijpers P. Incidence of social phobia and identification of its risk indicators: a model for prevention. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(1):62-70.
5. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. *Circulation*. 2006;114(5):e84-231.
6. Akiskal HS, Benazzi F. The DSM-IV and ICD-10 categories of recurrent [major] depressive and bipolar II disorders: evidence that they lie on a dimensional spectrum. *J Affect Disord* 2006;92:45-54.
7. Alden LE, Wallace ST. Social phobia and social appraisal in successful and unsuccessful social interactions. *Beh Res Ther* 1995;33:497-505.
8. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lépine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo SS, Martínez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacín C, Romera B, Taub N, Vollebergh WA; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;(420):28-37.

9. Alpert MA, Carney RJ, Flaker GC, Sanfelippo JF, Webel RR, Kelly DL. Sensitivity and specificity of two-dimension echocardiographic signs of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1984;54:792-96.
10. Alpert MA, Sabeti M, Kushner MG, Beitman BD, Russell JL, Thiele JR, Mukerji V. Frequency of isolated panic attacks and panic disorder in patients with the mitral valve prolapse syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69(17):1489-90.
11. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
12. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
13. American Psychiatric Association (APA). *Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2009.
14. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Bobes J, Beidel DC, Ono Y, Westenberg HG. Consensus statement on social anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998;59Suppl17:54-60.
15. Baptista CA. *Estudo da prevalência do Transtorno de Ansiedade Social em estudantes universitários [dissertação]*. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2007.
16. Barlow DH, Vermilyea J, Blanchard EB, Vermilyea BB, Di Nardo PA, Cerny JA. The phenomenon of panic. *J Abnorm Psychol* 1985;94(3):320-8.
17. Barlow JB, Bosman CK. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome. *Am Heart J* 1966;71:166-178.
18. Barlow JB, Pockock WA. Mitral valve billowing and prolapse: perspective at 25 years. *Herz* 1988;13:227-234.
19. Bass C, Wade C. Chest pain with normal coronary arteries: a comparative study of psychiatric and social morbidity. *Psychol Med* 1984;14(1):51-61.
20. Beals J, Novins DK, Spicer P, Orton HD, Mitchell CM, Barón AE, Manson SM, Big Crow CK, Buchwald D, Chambers B, Christensen ML, Dillard DA, DuBray K, Espinoza PA, Flemming CM, Frederick AW, Gurley D, Jervis LL, Jim SM, Kaufman CE, Keane EM, Klein SA, Lee D, McNutly MC, Middlebrook DL, Moore LA, Nez TD, Norton IM, Randall CJ, Sam A, Shore JH, Simpson SG, Yazzie LL; AI-SUPERPPFP Team. Challenges in operationalizing the DSM-IV clinical significance criterion. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(12):1197-207.
21. Beck A, Epstein N, Brown G, Steer R. An inventory for measuring anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1988;56:893-97.

22. Beighton P, Grahame R, Bird H. *Hypermobility of Joints*. 3rd ed. London: Springer-Verlag; 1999.
23. Bernstein GA, Bernat DH, Davis AA, Layne AE. Symptom presentation and classroom functioning in a nonclinical sample of children with social phobia. *Depress Anxiety* 2008;25(9):752-60.
24. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands mental health survey and incidence study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33:587-95.
25. Borges, LO, Argolo JCT, Pereira ALS, Machado EAP, Silva WS. A síndrome de burnout e os valores organizacionais: um estudo comparativo em hospitais universitários. *Psicol Reflex Crit* 2002;15(1):189-200.
26. Bowen RC, D'Arcy C, Orchard RC. The prevalence of anxiety disorders among patients with mitral valve prolapse syndrome and chest pain. *Psychosomatics* 1991;32(4):400-6.
27. Bowen RC, Orchard RC, Keegan DL, D'Arcy C. Mitral valve prolapse and psychiatric disorders. *Psychosomatics* 1985;26(12):926-32.
28. Brunello N, den Boer JA, Judd LL, Kasper S, Kelsey JE, Lader M, Lecrubier Y, Lepine JP, Lydiard RB, Mendlewicz J, Montgomery SA, Racagni G, Stein MB, Wittchen HU. Social phobia: diagnosis and epidemiology, neurobiology and pharmacology, comorbidity and treatment. *J Affect Disord* 2000;60(1):61-74.
29. Bulbena A, Duró JC, Mateo A, Porta M, Vallejo J. Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders. *Lancet* 1988;2:69.
30. Bulbena A, Duró JC, Porta M, Martín-Santos R, Mateo A, Molina L, Vallescar R, Vallejo J. Anxiety disorder in the joint hypermobility syndrome. *Psychiatr Res* 1993;43:59-68.
31. Burke KC, Burke JD Jr, Regier DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:511-518 .
32. Caetano, Dorgival. Comparison between patients with panic disorder and mitral valve prolapse and those with panic disorder without mitral valve prolapse *J Bras Psiquiatr* 1986;35(1):53-59.
33. Cairney J, McCabe L, Veldhuizen S, Corna LM, Streiner D, Herrmann N. Epidemiology of social phobia in later life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(3):224-33.
34. Carney RM, Freedland KE, Ludbrook PA, Saunders RD, Jaffe AS. Major depression, panic disorder, and mitral valve prolapse in patients who complain of chest pain. *Am J Med* 1990;89(6):757-60.

35. Chaleby K, Ziady G. Mitral valve prolapse and social phobia. *Br J Psychiatry* 1988;152:280-281.
36. Chan MP, Hibbert GA, Watkins J. Mitral valve prolapse and anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 1984;145:216-17.
37. Chartier MJ, Walker JR, Stein MB. Considering comorbidity in social phobia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38(12):728-34.
38. Chavez AM, Cosgrove DM. Surgery for mitral prolapse. *Herz* 1988;13:400-404.
39. Chavira DA, Stein MB. The shyness spectrum. *CNS Spectr* 1999;4(11):20-9.
40. Chavira DA, Stein MB, Malcarne VL. Scrutinizing the relationship between shyness and social phobia. *J Anxiety Disord* 2002;16(6):585-98.
41. Child A. Joint hypermobility syndrome: inherited disorder of collagen synthesis. *J Rheumatol* 1986;13:239-43.
42. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461-70.
43. Cloninger CR. Implications of comorbidity for the classification of mental disorders: the need for a psychobiology of coherence. In: *Psychiatric Diagnosis and Classification*. Edited by Maj M, Gaebel W, López-Ibor JJ, Sartorius N. Chichester, England: JohnWiley & Sons; 2002. p. 79-105.
44. Connor KM, Davidson JR, Churchill LE, Sherwood A, Foa E, Weisler RH. Psychometric properties of the Social Phobia Inventory (SPIN). New self-rating scale. *Br J Psychiatry* 2000; 176:379-86.
45. Connor KM, Kobak KA, Churchill LE, Katzelnick D, Davidson JR. Mini-SPIN: A brief screening assessment for generalized social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2001;14(2):137-40.
46. Conri C, Roudaut R, Ducloux G, Fleury B, Moreau F. Echocardiography in anorexia nervosa. *Presse Med* 1989;18(16):806-808.
47. Cooke RA, Chambers JB. Anorexia nervosa and the heart. *Br J Hosp Med* 1995;54(7):313-17.
48. Cox BJ, MacPherson PS, Enns MW. Psychiatric correlates of childhood shyness in a nationally representative sample. *Behav Res Ther* 2005;43(8):1019-27.
49. Cox BJ, Pagura J, Stein MB, Sareen J. The relationship between generalized social phobia and avoidant personality disorder in a national mental health survey. *Depress Anxiety* 2009;26(4):354-62.

50. Cordás TA, Rossi EG, Grinberg M, Gentil V, Bernik MA, Bellotti G, Pileggi F. Mitral valve prolapse and panic disorder. *Arq Bras Cardiol* 1991;56(2):139-42.
51. Cramer V, Torgersen S, Kringlen E. Quality of life and anxiety disorders: a population study. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:196-202.
52. Criley JM, Lewis KB, Humphries JO, Ross RS. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiocardigraphic findings. *Br Heart J* 1966;28:488-96.
53. Crippa JA, de Lima Osório F, Del-Ben CM, Filho AS, da Silva Freitas MC, Loureiro SR: Comparability between telephone and face-to-face structured clinical interview for DSM-IV in assessing social anxiety disorder. *Perspect Psychiatr Care* 2008;44(4):241-47.
54. Crippa JA. Does social phobia remain the 'Ugly Duckling' of anxiety disorders? *Rev Bras Psiquiatr* 2009;31(4):297-9.
55. Crippa JA, Loureiro SR, Baptista CA, Osório F. Are there differences between early- and late-onset social anxiety disorder? *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29(2):195-6.
56. Crowe RC, Pauls DL, Slymen DJ, Noyes R. A family study of anxiety neurosis. Morbidity risk in families of patients with and without mitral valve prolapse. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(1):77-79.
57. Crowe RR, Gaffney G, Kerber R. Panic attacks in families of patients with mitral valve prolapse. *J Affect Disord* 1982;4(2):121-125.
58. Crum RM, Pratt LA. Risk of heavy drinking and alcohol use disorders in social phobia: a prospective analysis. *Am J Psychiatry* 2001;158(10):1693-700.
59. Culpepper L: Social anxiety disorder in the primary care setting. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(suppl12):31-37.
60. Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
61. Dager SR, Comess KA, Dunner DL. Differentiation of anxious patients by two-dimensional echocardiographic evaluation of the mitral valve. *Am J Psychiatry* 1986;143(4):533-35.
62. Dager SR, Comess KA, Saal AK, Sisk EJ, Beach KW, Dunner DL. Diagnostic reliability of M-mode echocardiography for detecting mitral valve prolapse in 50 consecutive panic patients. *Compr Psychiatry* 1989;30(5):369-75.
63. Dager SR, Cowley DS, Dunner DL. Biological markers in panic states: lactate-induced panic and mitral valve prolapse. *Biol Psychiatry* 1987;22(3):339-59.

64. Davidson JR, Hughes DC, George LK, Blazer DG. The boundary of social phobia. Exploring the threshold. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:975-83.
65. Davidson JR, Hughes DL, George LK, Blazer DG. The epidemiology of social phobia: findings from the Duke Epidemiological Catchment Area Study. *Psychol Med* 1993;23(3):709-18.
66. Davidson JR, Potts NL, Richichi EA, Ford SM, Krishnan KR, Smith RD, Wilson W: The Brief Social Phobia Scale. *J Clin Psychiatry* 1991; 52Suppl:48-51.
67. de Graaf R, Bijl RV, Spijker J, Beekmann ATF, Vollebergh WAM. Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders: findings from the Netherlands mental health survey and incidence study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38:1-11.
68. Dell'Osso L, Rucci P, Cassano GB, Maser JD, Endicott J, Shear MK, Sarno N, Sacttoni M, Grohocinski VJ, Frank E. Measuring social anxiety and obsessive-compulsive spectra: comparison of interviews and self-report instruments. *Compr Psychiatry* 2002;43(2):81-7.
69. Dell'Osso L, Rucci P, Ducci F, Ciapparelli A, Vivarelli L, Carlini M, Ramacciotti C, Cassano GB. Social anxiety spectrum. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;253(6):286-91.
70. Den Boer JA. Social anxiety disorder/ social phobia: epidemiology, diagnosis, neurobiology, and treatment. *Comprehensive Psychiatry* 2000;41(6):405-15.
71. Devereux RB, Kramer-Fox R, Brown WT, Shear MK, Hartman N, Kligfield P, Lutas EM, Spitzer MC, Litwin SD. Relation between clinical features of the mitral prolapse syndrome and echocardiographically documented mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1986;8(4):763-72.
72. Devereux RB, Kramer-Fox R, Kligfield P. Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestations, and management. *Ann Intern Med* 1989;111:305-17.
73. Devereux RB, Kramer-Fox R, Shear MK, et al. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic, and prognostic considerations. *Am Heart J* 1987;113:1265-80.
74. Dillon JC, Haine CL, Chang S, Feigenbaum H. Use of echocardiography in patients with prolapsed mitral valve. *Circulation* 1971;43:503-507.
75. Dractu L, Lader M. Ansiedade: conceito, classificação e biologia. Uma interpretação contemporânea da literatura. *J Bras Psiquiatr* 1993;42(1):19-32.
76. Emmanuel J, Simmonds S, Tyrer P. Systematic review of the outcome of anxiety and depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1998;173(Suppl 34):35-41.

77. Eng W, Coles ME, Heimberg RG, Safren SA. Domains of life satisfaction in social anxiety disorder: relation to symptoms and response to cognitive behavioral therapy. *J Anxiety Disord* 2005;19:143–56.
78. Essau CA, Conradt J, Petermann F. Frequency and comorbidity of social phobia and social fears in adolescents. *Behav Res Ther* 1999;37(9):831-43.
79. Faravelli C, Zucchi T, Viviani B, Salmoria R, Perone A, Paionni A, Scarpato A, Vigliaturo D, Rosi S, D'adamo D, Bartolozzi D, Cecchi C, Abrardi L. Epidemiology of social phobia: a clinical approach. *Eur Psychiatry* 2000;15(1):17-24.
80. Fehm L, Beesdo K, Jacobi F, Fiedler A. Social anxiety disorder above and below the diagnostic threshold: prevalence, comorbidity and impairment in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43(4):257-65.
81. Fehm L, Pelissolo A, Furmark T, Wittchen HU. Size and burden of social phobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):453-62.
82. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Disease* 1970;23:455-68.
83. Figueira I, Coscarell P, Nardi AE, Mendlowicz M, Marques C, Camisão C, Andrade Y, Versiani M. Comparação entre fobia social e transtorno do pânico: psicopatologia geral e qualidade de vida. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 1994;43(5):285-89.
84. Filho AS, Maciel BC, Martín-Santos R, Romano MM, Crippa JA. Does the association between mitral valve prolapse and panic disorder really exist? *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(1):38-47.
85. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. The structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders – patient edition (SCID-I/P, Version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1995.
86. Frederikse M, Lu A, Aylward E, Barta P, Sharma T, Pearlson G. Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):422-27.
87. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse *N Engl J Med* 1999;341:1–7.
88. Freitas MC. Correlatos de morfometria baseada em voxel de imagens de RM com medidas cognitivas e fisiológicas do teste de simulação de falar em público no espectro de ansiedade social [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2010.
89. Furmark T, Tillfors M, Everz P, Marteinsdottir I, Gefvert O, Fredrikson M. Social phobia in the general population: prevalence and sociodemographic profile. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34(8):416-24.

90. Furmark T, Tillfors M, Stattin H, Ekselius L, Fredrikson M. Social phobia subtypes in the general population revealed by cluster analysis. *Psychol Med* 2000;30:1335-44.
91. Furmark T. Social phobia: overview of community surveys. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105(2):84-93.
92. Gago J. Estudio de prevalencias y asociación de laxitud articular y trastornos ansiosofóbicos en el medio rural [tese]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 1992.
93. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999;341:8-13.
94. Goldberg DP, Rickels K, Downing R, Hesbacher P. A comparison of two psychiatric screening tests. *Br J Psychiatry* 1976;129:61-7.
95. Gorman JM. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety* 1997;4:160-68.
96. Gorman JM, Fyer AF, Gliklich J, King D, Klein DF. Effect of imipramine on prolapsed mitral valves of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1981;138(7):977-978.
97. Gorman JM, Goetz RR, Fyer M, King DL, Fyer AJ, Liebowitz MR, Klein DF. The mitral valve prolapse--panic disorder connection. *Psychosom Med* 1988;50(2):114-22.
98. Gorman JM, Shear MK, Devereux RB, King DL, Klein DF. Prevalence of mitral valve prolapse in panic disorder: effect of echocardiographic criteria. *Psychosom Med* 1986;48(3-4):167-71.
99. Graeff FG. Medicamentos Ansiolíticos. In: Graeff FG, Guimarães SG. *Fundamentos de Psicofarmacologia*. 1ª edição. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 123-160.
100. Grahame R, Edwards JC, Pitcher D, Gabell, Harvey W. A clinical and echocardiographic study of patients with hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis* 1981;40:541-46.
101. Grant BF, Hasin DS, Blanco C, Stinson FS, Chou SP, Goldstein RB, Dawson DA, Smith S, Saha TD, Huang B. The epidemiology of social anxiety disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005;66(11):1351-61.
102. Greist JH, Koback KA, Jefferson JW, Katzelnick DJ, Chene RL. The Clinical Interview. In: Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR. *Social Phobia: Diagnosis, assessment and treatment*. New York: Guilford Press; 1995. 185-201.
103. Grinberg M, Quadros CS, Zaccarelli LM, Lamosa BW, Pileggi F. The triad mitral valve prolapse, panic attack and agoraphobia. *Arq Bras Cardiol* 1985;44(1):41-43.

104. Grunhaus L, Gloger S, Rein A, Lewis BS. Mitral valve prolapse and panic attacks. *Isr J Med Sci* 1982;18(2):221-23.
105. Hakim AS, Grahame R. A simple questionnaire to detect hypermobility: an adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain. *Int J Clin Pract* 2003;57(3):163-66.
106. Hall RC, Beresford TP, Popkin MK, Hoffman RS, Wooley B, Tice L, Hall AK. Mitral valve prolapse and anxiety disorders in patients with anorexia nervosa. *Psychiatr Med* 1989;7(4):217-33.
107. Hamada T, Koshino Y, Misawa T, Isaki K, Gejyo F. Mitral valve prolapse and autonomic function in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97(2):139-43.
108. Hamer RJ, Brunch MA. The role of shyness and private self-consciousness in identity development. *J Res Personality* 1994;28:436-52.
109. Hankin BL, Fraley RC, Lahey BB, Waldman ID. Is depression best viewed as a continuum or discrete category? A taxometric analysis of childhood and adolescent depression in a population-based sample. *J Abnorm Psychol* 2005;114(1):96-110.
110. Harbauer-Raum U, Strian F. Perception of cardiac arrhythmias. *J Neurology (Suppl)* 1985;232:3.
111. Hartman N, Kramer R, Brown WT, Devereux RB. Panic disorder in patients with mitral valve prolapse. *Am J Psychiatry* 1982;139(5):669-70.
112. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *Lancet* 2005;365(9458):507-18.
113. Heiser NA, Turner SM, Beidel DC. Shyness: relationship to social phobia and other psychiatric disorders. *Behav Res Ther* 2003;41(2):209-21.
114. Hickey AJ, Andrews G, Wilcken DE. Independence of mitral valve prolapse and neurosis. *Br Heart J* 1983;50(4):333-36.
115. Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazzoni P, Kisler T, Arakaki H, Kwon JS, Anderson JE, Yurgelun-Todd D, Tohen M, McCarley RW. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* 1998;155(10):1384-91.
116. Hummelen B, Wilberg T, Pedersen G, Karterud S. The relationship between avoidant personality disorder and social phobia. *Compr Psychiatry* 2007;48(4):348-56.
117. Jerasaty RM, Landry AB Jr, Liss JP. Silent mitral valve prolapse: analysis of 32 cases. *Am J Cardiol* 1975;35:146.

118. Johnson GL, Humphries LL, Shirley PB, Mazzoleni A, Noonan JA. Mitral valve prolapse in patients with anorexia nervosa and bulimia. *Arch Intern Med* 1986;146(8):1525-29.
119. Kane JM, Woerner M, Zeldis S, Kramer R, Saravay S. Panic and Phobic disorders in patients with mitral valve prolapse. In: Klein DF, Rabkin J, eds. *Anxiety: New Research and Changing concepts*. New York, Raven Press; 1981:327-40.
120. Kantor JS, Zitrin CM, Zeldis SM. Mitral valve prolapse syndrome in agoraphobic patients. *Am J Psychiatry* 1980;137(4):467-69.
121. Katerndahl DA. Panic and prolapse. Meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 1993;181(9):539-44.
122. Kathol RG, Noyes R Jr, Slymen DJ, Crowe RR, Clancy J, Kerber RE. Propranolol in chronic anxiety disorders. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(12):1361-65.
123. Kerber RE, Isaefff DM, Hancock EW. Echocardiographic patterns in patients with the syndrome of systolic click and late systolic murmur. *N Engl J Med* 1976;284:691-93.
124. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):617-27.
125. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(1):8-19.
126. Kessler RC, Merikangas KR, Berglund P, Eaton WW, Koretz DS, Walters EE. Mild disorders should not be eliminated from the DSM-V. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(11):1117-22.
127. Kessler RC, Stein MB, Berglund P. Social phobia subtypes in the national comorbidity survey. *Am J Psychiatry* 1998;155(5):613-19.
128. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US national comorbidity survey. *Br J Psychiatry* 1996;168 Suppl 30:17-30.
129. Kessler RC, Price RH. Primary prevention of secondary disorders: a proposal and agenda. *Am J Community Psychol* 1993;21:607-633.
130. Labovitz AJ, Pearson AC, McCluskey MT, Williams GA. Clinical significance of the echocardiographic degree of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1988;115:842-49.

131. Lampe L, Slade T, Issakidis C, Andrews G. Social phobia in the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being (NSMHWB). *Psychol Med* 2003;33(4):637-46.
132. Lang AJ, Stein MB. Social phobia: prevalence and diagnostic threshold. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 1:5-10.
133. Leor R, Markiewicz W. Neurocirculatory asthenia and mitral valve prolapse--two unrelated entities? *Isr J Med Sci* 1981;17(12):1137-39.
134. Lépine JP, Pélioso A. Comorbidity and social phobia: clinical and epidemiological issues. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(3):35-41.
135. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1989;80:589-98.
136. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, et al. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *JACC* 1988;11:1010-19.
137. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1987;75:756-67
138. Levine RA, Weyman AE. Mitral valve prolapse: a disease in search of, or created by, its definition. *Echocardiography* 1984;1:3-14.
139. Levy D, Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987;113:1281-90.
140. Lewkonja RM. The biology and clinical consequences of articular hypermobility. *J Rheumatol* 1993;20:220-22.
141. Liberthson R, Sheehan DV, King ME, Weyman AE. The prevalence of mitral valve prolapse in patients with panic disorders. *Am J Psychiatry* 1986;143(4):511-15.
142. Liebowitz MR. Social phobia. *Modern Problems in Pharmacopsychiatry* 1987;22:141-73.
143. Liebowitz MR, Heimberg RG, Fresco DM, Travers J, Stein MB. Social phobia or social anxiety disorder: what's in a name? *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(2):191-2.
144. Lilienfeld SO, Waldman ID, Israel AC. A critical examination of the use of the term and concept term and of comorbidity in psychopathology research. *Clinical Psychology: Science and Practice* 1994;1:71-83.

145. Lochner C, Mogotsi M, du Toit PL, Kaminer D, Niehaus DJ, Stein DJ. Quality of life in anxiety disorders: a comparison of obsessive-compulsive disorder, social anxiety disorder, and panic disorder. *Psychopathology* 2003;36(5):255-62.
146. Longman Dictionary of Psychology and Psychiatry. New York/Oxford: Longman; 1984.
147. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(2):159-68.
148. Maj M. "Psychiatric comorbidity": an artefact of current diagnostic systems? *Br J Psychiatr.* 2005;186:182-4.
149. Margraf J, Ehlers A, Roth WT. Mitral valve prolapse and panic disorder: a review of their relationship. *Psychosom Med* 1988;50(2):93-113.
150. Margraf J, Taylor B, Ehlers A, Roth WT, Agras WS. Panic attacks in the natural environment. *J Nerv Ment Dis* 1987;175(9):558-65.
151. Markiewicz W, London E, Popp RL. Effect of transducer placement on echocardiographic mitral valve motion. *Am Heart J* 1978; 96:555-56.
152. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferré M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1989;320:1031-36.
153. Marmorstein NR. Generalized versus performance-focused social phobia: patterns of comorbidity among youth. *J Anxiety Disord* 2006;20(6):778-93.
154. Martin-Santos R, Bulbena A, Porta M, Gago J, Molina L, Duro JC. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1578-83.
155. Martín-Santos R, Crippa JAS. Transtornos de ansiedad en atención primaria. In: Solá VP (Org.). *Abordaje de los problemas de salud mental en el ámbito extrahospitalario*. Barcelona: Profármaco; 2003. p. 17-31.
156. Martin-Santos R, Hakim A, Santos Filho A, Grahame R, Louzada P, Crippa JAS. El síndrome de hiper movilidad articular benigno: relación con la ansiedad. In: Vázquez-Barquero JL, Herrán A (Org.). *Anxiety Disorders*. Barcelona: Elsevier Masson S.A; 2007. p. 63-72.
157. Mather AA, Stein MB, Sareen J. Social anxiety disorder and social fears in the Canadian military: Prevalence, comorbidity, impairment, and treatment-seeking. *J Psychiatr Res* 2010 Apr 6.

158. Mathew SJ, Coplan JD, Gorman JM. Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1558-67.
159. Matuzas W, al-Sadir J, Uhlenhuth EH, Glass RM, Easton C. Correlates of mitral valve prolapse among patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 1989;28(2):161-70.
160. Matuzas W, Al-Sadir J, Uhlenhuth EH, Glass RM. Mitral valve prolapse and thyroid abnormalities in patients with panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987;144(4):493-96.
161. Mavissakalian M, Salerni R, Thompson ME, Michelson L. Mitral valve prolapse and agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1983;140(12):1612-14.
162. Mazza DL, Martin D, Spacavento L, Jacobsen J, Gibbs H. Prevalence of anxiety disorders in patients with mitral valve prolapse. *Am J Psychiatry* 1986;143(3):349-52.
163. Merikangas KR, Angst J. Comorbidity and social phobia: evidence from clinical, epidemiologic, and genetic studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995;244(6):297-303.
164. Merikangas KR, Avenevoli S, Acharyya S, Zhang H, Angst J. The spectrum of social phobia in the Zurich cohort study of young adults. *Biol Psychiatry* 2002;51(1):81-91.
165. Min SK, Lee HY. Mitral valve prolapse in patients with panic attacks in Korea. *Yonsei Med J* 1987;28(4):310-12 .
166. Mishra MB, Ryan P, Atkinson P. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35:861-66.
167. Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Mohammadi M, Mesgarpour B. Prevalence of social phobia and its comorbidity with psychiatric disorders in Iran. *Depress Anxiety* 2006;23(7):405-11.
168. Moraes DA, Louzada-Junior P. Joint hypermobility diagnosis and prevalence in the Brazilian university students. *Annals of Rheumatic Disease* 2007;66:250.
169. Morgan AW, Grahame R. Special interest group report: Special Interest Group for Joint Hypermobility, April 1995, Glasgow. *Br J Rheumatol* 1996;35:392-93.
170. Narrow WE, Rae DS, Robins LN, Regier DA. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(2):115-23.
171. Nesse RM, Cameron OG, Buda AJ, McCann DS, Curtis GC, Huber-Smith MJ. Urinary catecholamines and mitral valve prolapse in panic-anxiety patients. *Psychiatry Res* 1985;14(1):67-75.

172. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313:1305-09.
173. Ohara N, Mikajima T, Takagi J, Kato H. Mitral valve prolapse in childhood: the incidence and clinical presentations in different age groups. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33(4):467-75.
174. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987;62:22-34.
175. Osório FL, Crippa JA, Loureiro SR. A study of the discriminative validity of a screening tool (MINI-SPIN) for social anxiety disorder applied to Brazilian university students. *Eur Psychiatry* 2007;22(4):239-43.
176. Osorio FL, Crippa JA, Loureiro SR. Cross-cultural validation of the Brief Social Phobia Scale for use in Portuguese and the development of a structured interview guide. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28(3):212-7.
177. Osorio FL, Crippa JAS, Loureiro SR. Instrumentos de avaliação do transtorno de ansiedade social. *Rev psiquiatr clin* 2005;32(2):73-83.
178. Osorio FL, Crippa JAS, Zuardi AW, Busatto Filho G, Graeff FG, Pinho M, Chaves M, Mazza M, Loureiro SR. Inventário de Fobia Social (SPIN): Validação para o Brasil. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26(Suppl 2):6.
179. Osório FL. Transtorno de ansiedade social: validação de instrumentos de avaliação. [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2008.
180. Pariser SF, Jones BA, Pinta ER, Young EA, Fontana ME. Panic attacks: diagnostic evaluations of 17 patients. *Am J Psychiatry* 1979;136(1):105-106.
181. Pariser SF, Pinta ER, Jones BA. Mitral valve prolapse syndrome and anxiety neurosis/panic disorder. *Am J Psychiatry* 1978;135(2):246-247.
182. Péliissolo A, André C, Moutard-Martin F, Wittchen HU, Lépine JP. Social phobia in the community: relationship between diagnostic threshold and prevalence. *Eur Psychiatry* 2000;15(1):25-8.
183. Perloff JK, Child JS, Edwards JE. New guidelines for the clinical diagnosis of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1986;57:1124-29.
184. Perugi G, Nassini S, Maremmani I, Madaro D, Toni C, Simonini E, Akiskal HS. Putative clinical subtypes of social phobia: a factor-analytical study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(4):280-8.

185. Pitcher D, Grahame R. Mitral valve prolapse and joint hypermobility: evidence for a systemic connective tissue abnormality? *Ann Rheum Dis* 1982;41:352-354.
186. Playford D, Weyman AE. Mitral valve prolapse: time for a fresh look. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2(2):73-81.
187. Pollack MH. Comorbidity, neurobiology and pharmacotherapy of social anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62 suppl12:24-29.
188. Prior M, Smart D, Sanson A, Oberklaid F. Does shy-inhibited temperament in childhood lead to anxiety problems in adolescence? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(4):461-8.
189. Raj BA, Sheehan DV. Social anxiety disorder. *Med Clin North Am* 2001;85(3):711-33.
190. Ralevski E, Sanislow CA, Grilo CM, Skodol AE, Gunderson JG, Tracie Shea M, Yen S, Bender DS, Zanarini MC, McGlashan TH. Avoidant personality disorder and social phobia: distinct enough to be separate disorders? *Acta Psychiatr Scand* 2005;112(3):208-14.
191. Ranta K, Kaltiala-Heino R, Rantanen P, Marttunen M. Social phobia in Finnish general adolescent population: prevalence, comorbidity, individual and family correlates, and service use. *Depress Anxiety* 2009;26(6):528-36.
192. Rapee RM, Lim L. Discrepancy between self- and observer ratings of performance in social phobias. *Journal of Abnormal Psychology* 1992;101:728-31.
193. Roth D, Antony MM, Swinson RP. Interpretations for anxiety symptoms in social phobia. *Behav Res Ther* 2001;39:129-38.
194. Rueda B, Arvan S. The relationship between clinical and echocardiographic findings in mitral valve prolapse. *Herz* 1988;13:277-83.
195. Ruscio AM, Brown TA, Chiu WT, Sareen J, Stein MB, Kessler RC. Social fears and social phobia in the USA: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med* 2008;38(1):15-28.
196. Safren SA, Heimberg RG, Brown EJ, Holle C. Quality of life in social phobia. *Depress Anxiety* 1996;4:126-33.
197. Sareen J, Stein M. A review of the epidemiology and approaches to the treatment of social anxiety disorder. *Drugs* 2000;59(3):497-509.
198. Sarriera JC, Schwarcz C, Câmara SG. Bem estar psicológico: análise fatorial da escala de Goldberg (GHQ-12) numa amostra de jovens. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 1996;9(2):293-306.

199. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, Castelli WP, Anderson SJ, Levy D, McNamara PM, Stokes J 3rd, Kannel WB, Feinleib M. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106(3):571-76.
200. Schatzberg AF, Samson JA, Rothschild AJ, Bond TC, Regier DA. McLean hospital depression research facility: early-onset phobic disorders and adult-onset major depression. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;(34):29-34.
201. Schneier FR, Blanco C, Antia SX, Liebowitz MR. The social anxiety spectrum. *Psychiatr Clin North Am* 2002;25(4):757-74.
202. Schneier FR, Heckelman LR, Garfinkel R, Campeas R, Fallon BA, Gitow A, Street L, Del Bene D, Liebowitz MR. Functional impairment in social phobia. *J Clin Psychiatry* 1994;55(8):322-31.
203. Schneier FR, Johnson J, Hornig CD, Liebowitz MR, Weissman MM. Social phobia. Comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(4):282-8.
204. Schwartz CE, Snidman N, Kagan J. Adolescent social anxiety as an outcome of inhibited temperament in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1008-15.
205. Scott KM, McGee MA, Oakley Browne MA, Wells JE; New Zealand Mental Health Survey Research Team. Mental disorder comorbidity in Te Rau Hinengaro: the New Zealand Mental Health Survey. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40(10):875-81.
206. Shear MK, Devereux RB, Kramer-Fox R, Mann JJ, Frances A. Low prevalence of mitral valve prolapse in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1984;141(2):302-303.
207. Shear MK, Kligfield P, Harshfield G, Devereux RB, Polan JJ, Mann JJ, Pickering T, Frances AJ. Cardiac rate and rhythm in panic patients. *Am J Psychiatry* 1987;144(5):633-37.
208. Sivaramakrishnan K, Alexander PJ, Saharsarnamam N. Prevalence of panic disorder in mitral valve prolapse: a comparative study with a cardiac control group. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89(1):59-61.
209. Skodol AE, Oldham JM, Bender DS, Dyck IR, Stout RL, Morey LC, Shea MT, Zanarini MC, Sanislow CA, Grilo LM, McGlashan TH, Gunderson JG. Dimensional representations of DSM-IV personality disorders: relationships to functional impairment. *Am J Psychiatry* 2005;162:1919-25.
210. Stein DJ, Ono Y, Tajima O, Muller JE. The social anxiety disorder spectrum. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 14:27-33.
211. Stein MB, Deutsch R. Brief Report: in search of social phobia subtypes: similarity of feared social situations. *Depress Anxiety* 2003;17:94-97.

212. Stein MB, Torgrud LJ, Walker JR. Social phobia symptoms, subtypes and severity: findings from a community survey. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1046-52.
213. Stein MB, Walker JR, Forde DR. Setting diagnostic thresholds for social phobia: considerations from a community survey of social anxiety. *Am J Psychiatry* 1994;151(3):408-12.
214. Stein MB. An epidemiologic perspective on social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 12:3-8.
215. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *Lancet* 2008;371(9618):1115-25.
216. Tamam L, Ozpoyraz N, San M, Bozkurt A. Association between idiopathic mitral valve prolapse and panic disorder. *Croat Med J* 2000;41(4):410-16.
217. Tamura K, Fakuda Y, Yamanka N, Ferrans VJ. Structural abnormalities of connective tissue in floppy mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:32.
218. Tavares M. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV: Transtornos do Eixo I - Edição para Pacientes (SCID-I/P 2.0). Brasília: Instituto de Psicologia, Universidade de Brasília; 1996.
219. Terra MB, Barros HM, Stein AT, Figueira I, Jorge MR, Palermo LH, Athayde LD, Gonçalves MS, Spanemberg L, Possa MA, Daruy Filho L, Silveira DX. Social anxiety disorder in 300 patients hospitalized for alcoholism in Brazil: high prevalence and undertreatment. *Comprehensive Psychiatry* 2006;47(6):463-467
220. Toren P, Eldar S, Cendorf D, Wolmer L, Weizman R, Zubadi R, Koren S, Laor N. The prevalence of mitral valve prolapse in children with anxiety disorders. *J Psychiatr Res* 1999;33(4):357-61.
221. Trzesniak C. Espectroscopia de Próton por Ressonância Magnética do Hipocampo em Pacientes com Transtorno de Pânico [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2008.
222. Uretsky BF. Does mitral valve prolapse cause nonspecific symptoms? *Int J Cardiol* 1982;1(5-6):435-442.
223. Van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;115:128-34.
224. Venkatesh A, Pauls DL, Crowe R, Noyes R Jr, Van Valkenburg C, Martins JB, Kerber RE. Mitral valve prolapse in anxiety neurosis (panic disorder). *Am Heart J* 1980;100(3):302-305.
225. Vivaldi MT, Sagie A, Adams MS. 10year echocardiographic and clinical follow-up of patients with nonclassic mitral valve prolapse: does progress? *Circulation* 1994;90:222.

226. Vriends N, Becker ES, Meyer A, Williams SL, Lutz R, Margraf J. Recovery from social phobia in the community and its predictors: data from a longitudinal epidemiological study. *J Anxiety Disord*. 2007;21(3):320-37.
227. Waller BF, Morrow AG, Maron BJ, et al. Etiology of clinically isolated, severe, chronic, pure mitral regurgitation: analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement. *Am Heart J* 1982;104:276-88.
228. Warth DC, King ME, Cohen JM, Tesoriero VL, Marcus E, Weyman AE. Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1173-77.
229. Weiss AN, Mimbs JW, Ludbrook PA, Sobel BE. Echocardiographic detection of mitral valve prolapse: exclusion of false positive diagnosis and determination of inheritance. *Circulation* 1975;52:1091-96.
230. Weisse AB. Mitral valve prolapse: now you see it; now you don't: recalling the discovery, rise and decline of a diagnosis. *Am J Cardiol* 2007;99(1):129-33.
231. Weissman NJ, Shear MK, Kramer-Fox R, Devereux RB. Contrasting patterns of autonomic dysfunction in patients with mitral valve prolapse and panic attacks. *Am J Med* 1987; 82(5):880-88.
232. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Lee CK, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wickramaratne PJ. The cross-national epidemiology of social phobia: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11 Suppl 3:9-14.
233. Wittchen HU, Fehm L. Epidemiology and natural course of social fears and social phobia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003;(417):4-18.
234. Wittchen HU, Fehm L. Epidemiology, patterns of comorbidity, and associated disabilities of social phobia. *Psychiatr Clin North Am* 2001;24(4):617-41.
235. Wittchen HU, Fuetsch M, Sonntag H, Muller N, Liebowitz M. Disability and quality of life in pure and comorbid social phobia. Findings from a controlled study. *Eur Psychiatry* 2000;15(1):46-58.
236. Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychological Medicine* 1998;28:109-26.
237. Wittchen HU, Stein MB, Kessler RC. Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and co-morbidity. *Psychol Med* 1999;29(2):309-23.
238. Yang S, Tsai TH, Hou ZY, Chen CY, Sim CB. The effect of panic attack on mitral valve prolapse. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(6):408-11.

ANEXOS

ANEXO A - Inventário de Fobia Social (*Social Phobia Inventory* – SPIN)

INVENTÁRIO DE FOBIA SOCIAL (SPIN)

Por favor, indique quanto os seguintes problemas incomodaram você durante a última semana. Marque somente um item para cada problema, e verifique se respondeu a todos os itens.



0003002300017

	nada	um pouco	modera- damente	has- tante	extre- mamente
	0	1	2	3	4
1. Tenho medo de autoridades	<input type="checkbox"/>				
2. Incomodo-me por ficar vermelho na frente das pessoas	<input type="checkbox"/>				
3. Festas e eventos sociais me assustam	<input type="checkbox"/>				
4. Evito falar com pessoas que não conheço	<input type="checkbox"/>				
5. Fico muito assustado ao ser criticado	<input type="checkbox"/>				
6. Evito fazer coisas ou falar com certas pessoas por medo de ficar envergonhado	<input type="checkbox"/>				
7. Transpirar na frente das pessoas me incomoda	<input type="checkbox"/>				
8. Evito ir a festas	<input type="checkbox"/>				
9. Evito atividades nas quais sou o centro das atenções	<input type="checkbox"/>				
10. Conversar com estranhos me assusta	<input type="checkbox"/>				
11. Evito falar para uma platéia ou dar discursos (ex. apresentações em sala de aula)	<input type="checkbox"/>				
12. Faço qualquer coisa para não ser criticado	<input type="checkbox"/>				
13. Sentir palpitações cardíacas me incomoda quando estou no meio de outras pessoas	<input type="checkbox"/>				
14. Tenho receio de fazer coisas quando posso estar sendo observado	<input type="checkbox"/>				
15. Ficar envergonhado ou parecer bobo são meus maiores temores	<input type="checkbox"/>				
16. Evito falar com qualquer autoridade	<input type="checkbox"/>				
17. Tremer ou estremecer na frente das outras pessoas me angustia	<input type="checkbox"/>				

COPYRIGHT Jonathan Davidson (1995)
Tradução e adaptação para o Português:
Crippa JAS, Graeff FG, Zuardi AW,
Hetem LA, Busatto GF, Loureiro SR (2003).
Diagramação: Marcelo Mazza (2004).

ANEXO B – Escala Breve de Fobia Social (*Brief Social Phobia Scale – BSPS*)**Escala Breve de Fobia Social (BSPS)**

Tradução e adaptação para o Português: Crippa JAS, Graeff FG, Zuardi AW, Hetem LA, Busatto GF, Loureiro SR (2003).

Cabeçalho – Ver SPIN

INSTRUÇÕES A avaliação deve ser feita levando em conta os últimos 7 dias. Se o paciente não tiver sido exposto às situações temidas na última semana avalie o medo, o comportamento de esquiva e os sintomas fisiológicos de acordo com como o paciente se sentiria se confrontado com cada situação.

Parte 1 O entrevistador deve avaliar separadamente a intensidade do medo e da esquiva anotando para cada item abaixo o escore correspondente, (Medo/ Esquiva) de acordo com os seguintes pontos de ancoragem.

Quanto você teme e evita as seguintes situações?

	Medo	Esquiva
1) Falar em público ou na frente de outras pessoas		
2) Conversar com autoridades		
3) Conversar com estranhos		
4) Ficar envergonhado ou sentir-se humilhado		
5) Ser criticado		
6) Reuniões sociais		
7) Fazer coisas enquanto está sendo observado (não inclui falar em público)		

Pontos de Ancoragem	
Medo	
0	Nenhum
1	Leve (Infrequente e/ou não angustiante)
2	Moderado (Frequente e/ou alguma angústia)
3	Grave (Constante, dominando a vida da pessoa e/ou claramente angustiante)
4	Extremo (Incapacitante e/ou muito dolorosamente angustiante)
Esquiva	
0	Nunca
1	Raro (1-33%)
2	Algumas vezes (34-66%)
3	Frequente (67-99%)
4	Sempre (100%)

Parte 2 Quando você está numa situação que envolve contato com outras pessoas, ou quando se imagina em tal situação, você sente os seguintes sintomas? Assinale para cada item abaixo o escore correspondente aos seguintes pontos de ancoragem

1) Rubor	
2) Palpitações	
3) Tremores ou estremeamento	
4) Transpiração	

Pontos de Ancoragem	
Fisiológicos	
0	Nenhum
1	Leve (Infrequente e/ou não angustiante)
2	Moderado (Frequente e/ou alguma angústia)
3	Grave (Constante, dominando a vida da pessoa e/ou claramente angustiante)
4	Extremo (Incapacitante e/ou muito dolorosamente angustiante)

Escore total	Parte 1		total =	(M)
		Medo itens 1-7	total =	(E)
		Esquiva itens 1-7	total =	(F)
Parte 2		Fisiológicos itens 1-4	total =	(F)

Total = _____
(M+E+F)

ANEXO C - Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (*Liebowitz Social Anxiety Scale - LSAS*)

Escala de Ansiedade Social de Liebowitz – Versão Auto-Administrada (EASL-AA)

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Instruções:

- 1) Este instrumento avalia o papel que a ansiedade social desempenha na sua vida em várias situações;
- 2) Leia cada situação cuidadosamente e responda duas questões sobre a mesma;
- 3) A primeira questão pergunta o quanto você SENTE MEDO OU ANSIEDADE na situação;
- 4) A segunda questão pergunta com que frequência você EVITA a situação;
- 5) Caso você encontre uma situação na qual você normalmente não se depara (p.ex., "tentar namorar alguém", sendo casado); solicitamos que você imagine "o que faria caso você se encontrasse nesta situação", e então avalie o quanto você temeria esta situação hipotética e com que frequência você tenderia a evitá-la. Por favor, baseie sua avaliação na maneira que as situações afetaram você na ÚLTIMA SEMANA.

Sente medo ou ansiedade:

- 0** Nenhum(a)
1 Pouco(a)
2 Moderado(a)
3 Profundo(a)

Evita:

- 0** Nunca (0%)
1 Ocasionalmente (10%)
2 Frequentemente (33 a 67%)
3 Geralmente (67 a 100%)

SITUAÇÃO	SENTE MEDO OU ANSIEDADE	EVITA
1. Telefonar em público (D)		
2. Participar de grupos pequenos (D)		
3. Comer em lugares públicos (D)		
4. Beber com outras pessoas em lugares públicos (D)		
5. Falar com autoridades (S)		
6. Representar, agir ou falar diante de um grupo grande de pessoas (D)		
7. Ir a uma festa (S)		
8. Trabalhar com alguém o observando (D)		
9. Escrever com alguém o observando (D)		
10. Chamar alguém que você não conhece bem (S)		
11. Falar com alguém que você não conhece bem (S)		
12. Encontrar-se com desconhecidos (S)		
13. Ir a banheiro público (D)		
14. Entrar em uma sala quando outras pessoas já estão sentadas (D)		
15. Ser o centro das atenções (S)		
16. Falar em reunião (D)		
17. Submeter-se a algum tipo de exame (D)		
18. Expressar desacordo ou desaprovação em relação a outras pessoas que você conhece bem (S)		
19. Encarar pessoas que você não conhece bem (S)		
20. Fazer um discurso (D)		
21. Tentar namorar alguém (D)		
22. Devolver mercadorias a uma loja (S)		
23. Dar uma festa (S)		
24. Resistir à pressão de um vendedor (S)		

Pontuação total: _____ Subescala de ansiedade de desempenho: _____ Subescala de ansiedade de social: _____

ADAPTADA DA VERSÃO HETERO-ADMINISTRADA DE: LOTUFO, 2000.

INSTRUÇÕES ADAPTADAS DE: FRESCO ET AL, 2001 E BAKER ET AL, 2002.

ANEXO D - Inventário de Ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory – BAI*)**INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK**

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante **a última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.



0003002300017

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável, mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensação de calor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Tremores nas pernas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Incapaz de relaxar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Medo que aconteça o pior.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Atordoado ou tonto.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Palpitação ou aceleração do coração.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sem equilíbrio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Aterrorizado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Nervoso.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Sensação de sufocação.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Tremores nas mãos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Trêmulo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Medo de perder o controle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Dificuldade de respirar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Medo de morrer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Assustado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Indigestão ou desconforto no abdômen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Sensação de desmaio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Rosto afoqueado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Suor (não devido ao calor).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Protocolo adaptado para a codificação do original da Tradução e Adaptação Brasileira Casa do Psicólogo (2001)
Diagramação: Marcelo Mazza (2004).

ANEXO E - Escala de Liebowitz para Heteroavaliação do Funcionamento Psicossocial

*(Disability Profile – DP)***ESCALA DE LIEBOWITZ PARA HETERO-AVALIAÇÃO DO PREJUÍZO FUNCIONAL (ELHPPF)**

ESCOLA **No curso da vida (pior comprometimento)** **Últimas 2 semanas**

0. **Nenhum** comprometimento relacionado a este transtorno.
1. Apresenta **dificuldade**, mas sem comprometimento claro.
2. **Moderado**: comprometimento no desempenho (por ex: notas mais baixas), mas o transtorno não impediu a conclusão do nível de educação desejado.
3. **Grave**: abandonou temporariamente, mas foi capaz de concluir o nível de educação desejado.
4. **Extremo**: abandonou a escola, foi incapaz de concluir o nível de educação desejado.

TRABALHO **No curso da vida (pior comprometimento)** **Últimas 2 semanas**

Não se aplica **Não se aplica**

0. **Nenhum** comprometimento relacionado a este transtorno.
1. **Dificuldade**, mas não há comprometimento claro no trabalho adequado às suas habilidades.
2. Comprometimento **Moderado** em um trabalho adequado às habilidades do paciente (p.ex.: falta ocasional, crítica moderada do chefe, evita buscar uma promoção apropriada, deixa de fazer várias tarefas domésticas ou as faz de modo insatisfatório).
3. Comprometimento **Grave** em um trabalho adequado às habilidades do paciente (p.ex.: falta freqüente ou outro comportamento que poderia colocar em risco o trabalho, grande dificuldade para completar as tarefas do lar); ou subempregado (empregado em um trabalho abaixo das habilidades/ qualificações do paciente)
4. Comprometimento **Extremo**: desempregado ou completamente incapaz de cumprir as atividades domésticas ou grave comprometimento em um trabalho aquém de suas habilidades.

FAMÍLIA **No curso da vida (pior comprometimento)** **Últimas 2 semanas**

0. **Nenhum** comprometimento nas relações com familiares relacionado a este transtorno.
1. Apresenta **Dificuldade**, mas não há comprometimento claro.
2. Comprometimento **Moderado**: relacionamentos mantidos com familiares, mas apresenta dificuldade nas relações com seus familiares (p.ex. discute, é muito dependente, evita contatos).
3. Comprometimento **Grave**: rompimento em relações com um familiar próximo ou evita a maioria dos contatos.
4. Comprometimento **Extremo**: rompimento nos relacionamentos com a maior parte da família.

NAMORO /CASAMENTO **No curso da vida (pior comprometimento)** **Últimas 2 semanas**

0. **Nenhum** comprometimento relacionado a este transtorno.
1. **Dificuldade** sem claro comprometimento em namoro ou casamento.
2. Comprometimento **Moderado** (p.ex: namora com menor freqüência do que o desejado, apresenta dificuldades em agir de maneira apropriada em seus encontros afetivos ou apresenta pequenos problemas conjugais)
3. Comprometimento **Grave** (por ex.: raramente namora, apresenta sérias dificuldades para agir de maneira adequada em seus encontros afetivos, sérios problemas conjugais, separação ou divórcio.)
4. Comprometimento **Extremo**: incapaz de namorar ou casar.

AMIZADE **No curso da vida (pior comprometimento)** **Últimas 2 semanas**

0. **Nenhum** comprometimento relacionado a este transtorno.
1. **Dificuldade**, mas não há claro comprometimento ao iniciar ou manter amizades.
2. Comprometimento **Moderado**: tem poucos amigos íntimos e mais colegas (conhecidos), mas menos do que o desejado.
3. Comprometimento **Severo**: nenhum amigo íntimo ou dificuldade na maioria das atividades que envolvem colegas (conhecidos).
4. Comprometimento **Extremo**: nenhum amigo íntimo e dificuldade em quase todas as atividades que envolvem colegas (conhecidos).

OUTROS INTERESSES **No curso da vida (pior comprometimento)** **Últimas 2 semanas**

(Atividades religiosas, clubes, esportes)

0. **Nenhum** comprometimento relacionado a este transtorno para buscar outros interesses.
1. Dificuldade, mas sem prejuízo claro.
2. Comprometimento **Moderado**: participa de atividades, mas evita algumas ou não se envolve muito.
3. Comprometimento **Grave**: participa em menos atividades que o desejado, é limitado em sua capacidade de participação (por ex freqüenta a igreja somente esporadicamente, apesar do desejo de ser um participante ativo).
4. Comprometimento **Extremo**: incapaz de manter qualquer interesse.

ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA **No curso da vida (pior comprometimento)** **Últimas 2 semanas**

(higiene, compras, tarefas de casa)

0. **Nenhum** comprometimento relacionado a este transtorno nas AVDs
1. Apresenta **Dificuldade**, mas sem prejuízo claro.
2. Comprometimento **Moderado**: atrasos em realizar as AVDs, pequenas disfunções ou evita realizar as AVDs.
3. Comprometimento **Grave**: maiores disfunções ou fugas. Precisa de alguma assistência.
4. Comprometimento **Extremo**: precisa de assistência para a maioria das tarefas de AVDs.

COMPORTAMENTO SUICIDA **No curso da vida (pior comprometimento)** **Últimas 2 semanas**

0. Nunca pensou em suicídio em função deste transtorno.
1. Pensou em suicídio, mas não teve esta intenção.
2. Pensou seriamente em suicídio.
3. Tentou suicídio com ação não letal
4. Tentou suicídio com método potencialmente letal.

ANEXO F - Escala de Liebowitz para Autoavaliação do Funcionamento Psicossocial

(Liebowitz Self-Rating Disability Scale – LSRDS)

ESCALA DE AUTO-AVALIAÇÃO DE LIMITAÇÕES QUANTO AO FUNCIONAMENTO PSICOSSOCIAL

Abaixo está uma lista de situações envolvendo ansiedade social. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista e identifique o quanto a ansiedade social limita a sua capacidade de agir em cada uma dessas situações durante **a duas últimas semanas**, e **ao longo da vida** ou quando você estava em uma fase pior colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada situação.

A Ansiedade Social limita(ou) a minha capacidade de:	Nada (nunca limitou)	Levemente (poucas vezes)	Moderadamente (algumas vezes)	Gravemente (frequentemente)
1. Ingerir bebidas alcoólicas sem exagero Assinale (Nada) se você não consome bebidas alcoólicas.				
Nas últimas duas semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ao longo da vida ou pior fase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Evitar o uso de medicação sem prescrição médica.				
Nas últimas duas semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ao longo da vida ou pior fase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Manter o bom humor quando as coisas estão indo bem.				
Nas últimas duas semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ao longo da vida ou pior fase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Permanecer na escola na medida das minhas possibilidades financeiras e intelectuais.				
Nas últimas duas semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ao longo da vida ou pior fase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Manter um trabalho (em casa ou fora de casa) que me permite um desempenho de acordo com minhas melhores habilidades.				
Nas últimas duas semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ao longo da vida ou pior fase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Manter interações confortáveis com os membros de minha família.				
Nas últimas duas semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ao longo da vida ou pior fase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Manter um relacionamento romântico/ afetivo satisfatório.				
Nas últimas duas semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ao longo da vida ou pior fase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Liebowitz M.R, 1994
 Tradução e adaptação para o português:
 Morais e col. (09/2004).
 Diagramação: Marcelo Mazza (2004).

Abaixo está uma lista de situações envolvendo ansiedade social. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista e identifique o quanto a ansiedade social limita a sua capacidade de agir em cada uma dessas situações durante **a duas últimas semanas**, e **ao longo da vida** ou quando você estava em uma fase pior colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada situação.

A Ansiedade Social limita(ou) a minha capacidade de:	Nada (nunca limitou)	Levemente (poucas vezes)	Moderadamente (algumas vezes)	Gravemente (frequentemente)
8. Manter pelo menos alguns amigos íntimos e um pequeno grupo de colegas (conhecidos).				
	Nas últimas duas semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ao longo da vida ou pior fase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Manter hobbies e outros interesses (por exemplo: religião, esportes, etc).				
	Nas últimas duas semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ao longo da vida ou pior fase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Cuidar das compras pessoais, das tarefas domésticas e da higiene pessoal (por ex: tomar banho, limpar-se, escovar os dentes, etc).				
	Nas últimas duas semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ao longo da vida ou pior fase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Desejar viver e não pensar em suicídio por mais de um raro momento.				
	Nas últimas duas semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ao longo da vida ou pior fase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Liebowitz M.R, 1994
 Tradução e adaptação para o português:
 Morais e col. (09/2004).
 Diagramação: Marcelo Mazza (2004).

ANEXO G - Questionário de Saúde Geral-12 (QSG-12)

=== QSG ===

INSTRUÇÕES. Gostaríamos de saber se você tem tido algumas enfermidades ou transtornos e como tem estado sua saúde nas últimas semanas. Por favor, marque simplesmente com um **X** a resposta que a seu ver corresponde mais com o que você sente ou tem sentido. Lembre que queremos conhecer os problemas recentes e atuais, não os que você tenha sentido no passado. É importante que você **RESPONDA A TODAS AS PERGUNTAS.**

VOCÊ ULTIMAMENTE...

1 – Tem podido concentrar-se bem no que faz?

- | | |
|------------------------------|----------------------------------|
| (1) Mais do que o de costume | (3) Menos que o de costume |
| (2) Igual ao de costume | (4) Muito menos que o de costume |

2 – Suas preocupações lhe têm feito perder muito sono?

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| (1) Absolutamente, não | (3) Um pouco mais do que o costume |
| (2) Não mais que o de costume | (4) Muito mais que o costume |

3 – Tem sentido que tem um papel útil na vida?

- | | |
|--------------------------------|---------------------------------------|
| (1) Mais útil que o de costume | (3) Menos útil que o de costume |
| (2) Igual ao de costume | (4) Muito menos útil que o de costume |

4 – Tem se sentido capaz de tomar decisões?

- | | |
|---------------------------|--|
| (1) Mais que o de costume | (3) Menos que o de costume |
| (2) Igual ao de costume | (4) Muito menos capaz que o de costume |

5 – Tem notado que está constantemente agoniado e tenso?

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| (1) Absolutamente, não | (3) Um pouco mais do que o costume |
| (2) Não mais que o de costume | (4) Muito mais que o costume |

6 – Tem tido a sensação de que não pode superar suas dificuldades?

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| (1) Absolutamente, não | (3) Um pouco mais do que o costume |
| (2) Não mais que o de costume | (4) Muito mais que o costume |

7 – Tem sido capaz de desfrutar suas atividades normais de cada dia?

- | | |
|---------------------------|--------------------------------------|
| (1) Mais que o de costume | (3) Menos que o de costume |
| (2) Igual ao de costume | (4) Muito menos capaz que de costume |

8 – Tem sido capaz de enfrentar adequadamente os seus problemas?

- | | |
|---------------------------|--------------------------------------|
| (1) Mais que o de costume | (3) Menos que o de costume |
| (2) Igual ao de costume | (4) Muito menos capaz que de costume |

9 – Tem se sentido pouco feliz e deprimido(a)?

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| (1) Absolutamente, não | (3) Um pouco mais do que o costume |
| (2) Não mais que o de costume | (4) Muito mais que o costume |

10 – Tem perdido confiança em si mesmo?

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| (1) Absolutamente, não | (3) Um pouco mais do que o costume |
| (2) Não mais que o de costume | (4) Muito mais que o costume |

11 – Tem pensado que você é uma pessoa que não serve para nada?

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| (1) Absolutamente, não | (3) Um pouco mais do que o costume |
| (2) Não mais que o de costume | (4) Muito mais que o costume |

12 – Sente-se razoavelmente feliz considerando todas as circunstâncias?

- | | |
|---------------------------|--------------------------------------|
| (1) Mais que o de costume | (3) Menos que o de costume |
| (2) Igual ao de costume | (4) Muito menos capaz que de costume |

ANEXO H - Critério de Classificação Socioeconômica Brasil (CCSEB)

CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO SOCIOECONÔMICA BRASIL (CCSEB)

ABA, ANEP, ABIPEME;1997

SISTEMA DE PONTOS**Posse de itens**

	Não tem	Tem			
		1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada Mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1
Máquina de lavar	0	1	1	1	1
Videocassete	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

Grau de Instrução

Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	2
Colegial completo / Superior incompleto	3
Superior Completo	5

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Dados do Levantamento Socio-econômico/1996

Classe	Pontos
A (1)	25-34
B (2)	17-24
C (3)	11-16
D (4)	6-10
E (5)	0-5

ANEXO I - Questionário de Hakim e Grahame

**PERGUNTAS PARA O DIAGNÓSTICO DA
SÍNDROME DE HIPERMOBILIDADE**

Por favor, assinale com um X a resposta que considerar correta.



0003002300017

	<p>1. Você consegue (ou já conseguiu) colocar as palmas das mãos <u>completamente</u> estendidas no chão <u>sem</u> dobrar os joelhos ?(Veja figura)</p> <p align="right"> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não </p>
	<p>2. Você consegue (ou já conseguiu) dobrar para trás o seu polegar até tocar o antebraço? (Veja figura)</p> <p align="right"> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não </p>
	<p>3. Quando criança você divertia os seus amigos contorcendo o seu corpo em posições estranhas OU podia abrir <u>completamente</u> as pernas, como bailarina?</p> <p align="right"> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não </p>
	<p>4. Quando criança ou adolescente você já deslocou ou ombro ou a patela (a rótula do joelho) em mais de uma ocasião?</p> <p align="right"> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não </p>
	<p>5. Você se considera uma pessoa mais flexível do que o normal?</p> <p align="right"> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não </p>
<p align="center">Muito obrigado pela sua colaboração. Sinta-se a vontade para perguntar, no caso de não compreender alguma das perguntas.</p>	
<p>Hakin & Grahame (2003) Versão traduzida e adaptada para o português por Moraes e col.(2004) Diagramação: Marcelo Mazza (2004).</p>	

ANEXO J – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMRP-USP para o estudo I (Processo HCRP nº11570/2003).



CEP. 14048-900
RIBEIRÃO PRETO - S.P.
BRASIL

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO – MONTE ALEGRE
FONE: 602-1000 - FAX (016) 633-1144

Ribeirão Preto, 15 de dezembro de 2003

Ofício nº 3708/2003
CEP/SPC

Prezada Senhora:

O trabalho intitulado **“TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL: VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTOS DE AUTO E HETERO-AVALIAÇÃO”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 171ª Reunião Ordinária realizada em 15/12/2003, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 11570/2003.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCFMRP USP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora
FLÁVIA DE LIMA OSÓRIO
PROFª DRª SONIA REGINA LOUREIRO (Orientadora)
Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica
Em mãos

ANEXO K – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMRP-USP para o estudo II (processo HCRP nº 7457/2005).



CEP. 14048-900
RIBEIRÃO PRETO - S.P.
BRASIL

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO – MONTE ALEGRE
FONE: 602-1000 - FAX (016) 633-1144

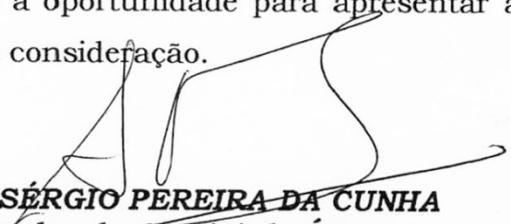
Ribeirão Preto, 06 de julho de 2005

Ofício nº 1855/2005
CEP/SPC

Prezado Senhor:

O trabalho intitulado **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE PROLAPSO DE VALVA MITRAL EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL E TRANSTORNO DO PÂNICO”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 205ª Reunião Ordinária realizada em 04/07/2005, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 7457/2005.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.


PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCFMRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
ALAOR SANTOS FILHO
PROF. DR. JOSÉ ALEXANDRE S. CRIPPA (Orientador)
Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica
Em mãos

ANEXO L - Termo de consentimento livre e esclarecido - versão grupos TAS e pânico

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: Estudo da prevalência de prolapso de valva mitral em pacientes com transtorno de ansiedade social e transtorno do pânico.

Pesquisador Responsável: Alaor Santos Filho CREMESP 110837.

1. Justificativa e Objetivos:

Estamos desenvolvendo um estudo com a finalidade de verificar a prevalência de prolapso de valva mitral em pacientes com transtorno de ansiedade social e transtorno do pânico. O prolapso de valva mitral é a anormalidade cardíaca valvar mais comum e muitos pacientes com prolapso não têm sintomas nem necessitam de tratamento. Porém pode estar associado a sintomas como fadiga e palpitações, ou mesmo a complicações cardíacas. O diagnóstico de prolapso de valva mitral pode ser confirmado através do ecocardiograma.

2. Procedimentos:

A sua participação no estudo consistirá na realização de um ecocardiograma, que é um exame parecido com um ultra-som, só que realizado no coração. O exame analisa o estado das câmaras cardíacas e das quatro válvulas do coração: mitral, tricúspide, pulmonar e aórtica. O exame tem a duração de cerca de 30 minutos.

3. Desconfortos e Riscos Possíveis:

O ecocardiograma é um método diagnóstico completamente indolor, que não provoca nenhum tipo de dano físico, pode ser repetido inúmeras vezes em uma mesma pessoa e não apresenta contra-indicações. Caso, no entanto, você se sinta incomodado durante o exame, poderemos conversar sobre isso, e caso você continue a se sentir muito incomodado nós poderemos interrompê-lo, se você assim desejar.

4. Benefício esperados:

A sua participação neste estudo contribuirá para que possamos ampliar a nossa compreensão a respeito da associação entre o prolapso de valva mitral com as reações normais de ansiedade e também nos quadros de ansiedade patológica. Com estas informações poderemos ajudar pessoas portadoras de transtornos ansiosos e de prolapso de valva mitral, melhorando a forma de tratamento dessas pessoas.

Se por acaso você for identificado como portador deste transtorno, serão colocadas à sua disposição informações sobre o mesmo (sinais, sintomas, curso, prognóstico, tratamento) e encaminhamento para tratamento em serviço específico.

Eu _____, R.G. _____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa a que serei submetido;
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu cuidado e tratamento;
3. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade;
4. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando;
5. O compromisso de que serei devidamente acompanhado e assistido durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos de pesquisa.
6. O ressarcimento de eventuais despesas decorrentes da minha participação no projeto, a ser promovido pelo orçamento da pesquisa.
7. Que o ressarcimento de eventuais despesas, bem como a indenização, a título de cobertura material, para reparação de danos imediatos e tardios, decorrentes de minha participação na pesquisa, serão feitos pelo orçamento da pesquisa, não cabendo ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto qualquer responsabilidade quanto aos referidos pagamentos.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

ASSINATURA DO PACIENTE

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Alaor Santos Filho CREMESP: 110837.

Alaor Santos Filho
Médico – CRM 110.837
Telefone: 3963-2235

José Alexandre de Souza Crippa
Psiquiatra - CRM 80.893
Telefone 3602-2703

ANEXO M - Termo de consentimento livre e esclarecido - versão grupo controle

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: Estudo da prevalência de prolapso de valva mitral em pacientes com transtorno de ansiedade social e transtorno do pânico.

Pesquisador Responsável: Alaor Santos Filho CREMESP 110837.

1. Justificativa e Objetivos:

Estamos desenvolvendo um estudo com a finalidade de verificar a prevalência de prolapso de valva mitral em pacientes com transtorno de ansiedade social e transtorno do pânico, bem como em sujeitos saudáveis. Durante o estudo também precisam ser avaliadas pessoas saudáveis, sem transtornos ansiosos, como é o seu caso, para que seja possível fazer as devidas comparações.

O prolapso de valva mitral é a anormalidade cardíaca valvar mais comum e muitos pacientes com prolapso não têm sintomas nem necessitam de tratamento. Porém pode estar associado a sintomas como fadiga e palpitações, ou mesmo a complicações cardíacas. O diagnóstico de prolapso de valva mitral pode ser confirmado através do ecocardiograma.

2. Procedimentos:

A sua participação no estudo consistirá na realização de um ecocardiograma, que é um exame parecido com um ultra-som, só que realizado no coração. O exame analisa o estado das câmaras cardíacas e das quatro válvulas do coração: mitral, tricúspide, pulmonar e aórtica. O exame tem a duração de cerca de 30 minutos.

3. Desconfortos e Riscos Possíveis:

O ecocardiograma é um método diagnóstico completamente indolor, que não provoca nenhum tipo de dano físico, pode ser repetido inúmeras vezes em uma mesma pessoa e não apresenta contra-indicações. Caso, no entanto, você se sinta incomodado durante o exame, poderemos conversar sobre isso, e caso você continue a se sentir muito incomodado nós poderemos interrompê-lo, se você assim desejar.

4. Benefício esperados:

A sua participação neste estudo contribuirá para que possamos ampliar a nossa compreensão a respeito da associação entre o prolapso de valva mitral com as reações normais de ansiedade e também nos quadros de ansiedade patológica. Com estas informações poderemos ajudar pessoas portadoras de transtornos ansiosos e de prolapso de valva mitral, melhorando a forma de tratamento dessas pessoas.

Se por acaso você for identificado como portador deste transtorno, serão colocadas à sua disposição informações sobre o mesmo (sinais, sintomas, curso, prognóstico, tratamento) e encaminhamento para tratamento em serviço específico.

Eu _____, R.G. _____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

8. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa a que serei submetido;
9. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu cuidado e tratamento;
10. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade;
11. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando;
12. O compromisso de que serei devidamente acompanhado e assistido durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos de pesquisa;
13. O ressarcimento de eventuais despesas decorrentes da minha participação no projeto, a ser promovido pelo orçamento da pesquisa;
14. Que o ressarcimento de eventuais despesas, bem como a indenização, a título de cobertura material, para reparação de danos imediatos e tardios, decorrentes de minha participação na pesquisa, serão feitos pelo orçamento da pesquisa, não cabendo ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto qualquer responsabilidade quanto aos referidos pagamentos.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

ASSINATURA DO PACIENTE

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Alaor Santos Filho CREMESP: 110837.

Alaor Santos Filho
Médico – CREMESP 110.837
Telefone: 3963-2235

José Alexandre de Souza Crippa
Psiquiatra – CREMESP 80.893
Telefone 3602-2703

ARTIGOS PUBLICADOS RELACIONADOS À TESE

Acta Psychiatr Scand 2010; 121: 216–226
All rights reserved
DOI: 10.1111/j.1600-0447.2009.01459.x

© 2009 John Wiley & Sons A/S
ACTA PSYCHIATRICA
SCANDINAVICA

Social anxiety disorder: what are we losing with the current diagnostic criteria?

Filho AS, Hetem LAB, Ferrari MCF, Trzesniak C, Martín-Santos R, Borduqui T, de Lima Osório F, Loureiro SR, Busatto Filho G, Zuardi AW, Crippa JAS. Social anxiety disorder: what are we losing with the current diagnostic criteria?

Objective: To assess the rate of comorbidities and the functional impairment associated with the social anxiety disorder (SAD), with an emphasis on the so-called subthreshold clinical signs and symptoms.

Method: Psychiatric comorbidities and psychosocial functioning were evaluated in 355 volunteers (college students) who had been diagnosed as SAD ($n = 141$), Subthreshold SAD ($n = 92$) or Controls ($n = 122$).

Results: The rate of comorbidities was 71.6% in the SAD group and 50% in subjects with Subthreshold SAD, both significantly greater than Controls (28.7%). Concerning psychosocial functioning, the SAD group had higher impairment than the other two groups in all domains evaluated, and subjects with Subthreshold SAD presented intermediate values.

Conclusion: The rates of psychiatric comorbidities and the impairment of psychosocial functioning increase progressively along the spectrum of social anxiety. The fact that Subthreshold SAD causes considerable disability and suffering in comparison with control subjects justifies a review of the validity of the diagnostic criteria.

A. S. Filho^{1,2}, L. A. B. Hetem¹,
M. C. F. Ferrari^{1,2}, C. Trzesniak^{1,2},
R. Martín-Santos^{2,3}, T. Borduqui^{1,2},
F. de Lima Osório^{1,2},
S. R. Loureiro^{1,2}, G. Busatto
Filho^{2,4}, A. W. Zuardi^{1,2},
J. A. S. Crippa^{1,2}

¹Department of Neuroscience and Behavior, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, ²INCT Translational Medicine, Ribeirão Preto, Brazil, ³Department of Psychiatry, Institut Clinic Neurociències, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain and ⁴Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of São Paulo, Brazil

Key words: social anxiety; diagnosis; psychosocial impairment; comorbidity; prevalence; college students

Alaor Santos Filho, Hospital das Clínicas – Terceiro andar, Av. Bandeirantes, 3900, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, CEP - 14049-900.
E-mail: alaorsantos@hotmail.com

The paper was presented at the Brazilian Congress of Psychiatry and was awarded the 'Professor Ulysses Vianna Filho' prize, the highest award of the Brazilian Psychiatric Association.

Accepted for publication July 14, 2009

Significant outcomes

- The prevalence of comorbidities and the psychosocial impairment have 'dose-dependent' values through the social anxiety disorder (SAD) spectrum.
- The Subthreshold SAD demonstrates intermediate characteristics between the SAD and control group.
- It is necessary to revise, in a judicious manner, the validity of the current criteria of suffering and of functional impairment of the DSM-IV.

Limitations

- Only DSM-IV axis I comorbidities were considered.
- Premorbid psychiatric history of subjects was not taken into account.
- Sample constituted only by young adults (college students).

Introduction

Social anxiety disorder (SAD), according DSM-IV definition, is characterized by a marked and persistent fear of one or more social or performance

situations in which the person is exposed to unfamiliar people or possible scrutiny by others. Several epidemiologic studies suggest that SAD is among the most common anxiety disorders, with a 12-month prevalence ranging from 7% to 10% (1–4).

Social anxiety disorder spectrum

Due mainly to its early onset (childhood and adolescence in most cases) but also to its pervasive nature, SAD impairs educational progress and interpersonal competencies, consequently limiting professional development (5). Clinical and community studies have shown that SAD can be highly incapacitating, causing a considerable amount of suffering and having a negative impact on psychosocial performance in terms of worse performance in school and on the job, increased risk to drop out of school early, reduced social interaction, and dissatisfaction with leisure activities and income (6–12).

Although the condition is very common and causes a considerable amount of suffering, the vast majority of patients with SAD do not seek medical attention because they do not perceive their condition as a psychiatric or emotional disorder (5, 13). Furthermore, about 80% of the patients with SAD will develop additional psychiatric disorders, notably depression, anxiety and drug-related disorders (13–16).

Current knowledge about the presence of comorbidities and of impaired psychosocial functioning in SAD has been obtained almost completely on the basis of the diagnostic limits established by the diagnostic and classification systems currently in use (14). However, some authors have proposed a dimensional approach to the classification of SAD within a *continuum* of symptom severity, degree of avoidance, suffering and impairment rather than as a category (arbitrarily defined) which could be more valid (2, 17). From this point of view, a better understanding of the extension of functional disabilities and the occurrence of comorbidities according to SAD severity and subtypes (9, 16, 18, 19) and, even more importantly, in those individuals with Subthreshold SAD (6, 8, 17), is crucial for a better understanding of the condition, although there are few scientific investigations involving these groups. The demonstration that individuals with subthreshold signs and symptoms of the disorder show prominent comorbidities and significant psychosocial impairment is highly relevant as it may reveal the need for greater care, raise the necessity of a re-evaluation of the current diagnostic criteria, and confirm the greater usefulness of a dimensional classification approach to SAD and social anxiety. On these lines, community studies support the theory that the boundaries of SAD would be better determined by a distinction of severity than by qualitative questions (4, 9, 20, 21).

Aims of the study

This article will describe data on the characteristics of the occurrence of SAD in a population of

college students, the rate of comorbidities and the functional impairment associated with this disorder, with an emphasis on the so-called subsyndromal or subthreshold clinical signs and symptoms. Further steps will also be presented for the validation of the dimensional view of SAD, with the progressive increase in comorbidity rates and functional impairment as a function of the severity of social anxiety signs and symptoms.

Material and methods

The present study is part of a larger research project regarding SAD among college students, including evaluation of the prevalence of comorbidities, impairment in psychosocial functioning, mitral valve prolapse and neuroimaging. All subjects received a complete description of the study and provided written informed consent before undergoing any procedure. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the University of São Paulo (no. HCRP 11570/2003).

Participants

A total of 2319 college students (University of São Paulo, campus of Ribeirão Preto, University of Franca, Brazil) were enrolled in the study. The participants were screened using the Brazilian Portuguese version (22) of the Social Phobia Inventory (SPIN, 23), from which a brief version (MINI-SPIN) consisting of items 6, 9 and 15 of the original scale is derived, being considered a good screening test for SAD (24). This procedure was accomplished in the classrooms and 11.2% of the subjects were excluded because they refused to participate or did not fill in the questionnaires.

Of the initial sample, 473 (20.4%) were considered MINI-SPIN positive for SAD. One hundred more subjects with negative MINI-SPIN were included with the objective of preservation of the blind condition of researchers. They were randomly selected to be interviewed by telephone using the Portuguese version of the SAD module of the SCID-IV–patient edition (25) to diagnose SAD based on DSM-IV criteria (26) by three researchers with experience in the use of this instrument. Telephone and face-to-face interviews were shown to have excellent agreement ($\kappa = 0.84$; 27). In this study phase of data collection 10.6% of the subjects were not localized or refused to participate.

Three psychiatrists who did not participate in the previous evaluations and therefore were 'blind' to the diagnosis of the subjects, randomly re-interviewed 355 of the original participants by

Filho et al.

telephone (from August 2005 to March 2006) using all modules of SCID-IV, except the SAD module. At that point, subjects did not know the MINI-SPIN score or the result of the first diagnostic interview.

Study groups

The subjects interviewed were divided into three groups according to the presence or absence of SAD and, in those presenting with the disorder, to severity. The first was composed of 141 subjects with SAD, generalized or not. The second group consisted of 92 subjects with Subthreshold SAD, presenting with an unreasonable fear of a social situation but not meeting the criteria for specific avoidance or impairment due to this fear (28). In other words, these subjects were MINI-SPIN positive for SAD but did not fulfil criteria D and E of the DSM-IV for SAD. The third was the control group consisting of 122 college students who did not have a diagnosis of SAD or of Subthreshold SAD.

Rating scales

The severity of SAD was assessed using four instruments.

- i) *Social Phobia Inventory – SPIN* (22, 23). The SPIN is a self-assessment scale consisting of 17 items regarding fear, avoidance and physiological symptoms in a variety of social situations. Each item is scored from 0 (nothing) to 4 (extremely) and the total score of the scale ranges from 0 to 68. The psychometric properties of the SPIN have been reported to be adequate both for normal controls and for psychiatric patients with and without SAD when using either the original version or the translation (23, 24).
- ii) *Brief Social Phobia Scale – BSPS* (29, 30). The BSPS is a hetero-assessment scale for SAD consisting of 18 items. It contains seven situations of social anxiety that assess separately fear and avoidance with levels of severity ranging from 0 (none/never) to 4 (extreme/always – 100%). In addition, it contains a subscale with four items for the assessment of physiological symptoms.
- iii) *Liebowitz Social Anxiety Scale – LSAS* (31). The LSAS is characterized by the assessment of performance and social interaction situations which individuals with SAD tend to avoid or to fear. It consists of 24 items divided into two subscales: social interaction (11 items) and performance (13 items) and being scored separately for avoidance and fear/anxiety of each item. Its psychometric qualities have been extensively studied, showing adequate validity and reliability indicators (32). The self-rating version of the scale was used in the present study.
- iv) *Beck Anxiety Inventory – BAI* (33, 34). The BAI is a self-administered instrument consisting of 21 items that assess trait anxiety symptoms on a 4-point scale. Originally created for use with psychiatric patients, the instrument proved to be adequate for use in the general population. In Brazil, it was used in a normative study of psychiatric and non-psychiatric patients, including college students (34).

Three scales were used to assess impairment of psychosocial functioning.

- i) *Disability Profile – DP* (10). The instrument is to be administered by a clinician and contains items in eight domains that assess the disabilities or impairments experienced by the subjects as a consequence of the current presence of SAD and during the worst lifetime impairment. Each DP item is scored from 0 (no impairment) to 4 (severe impairment). The scores of the items can be summed in order to obtain the total score for current and lifetime impairment or can be considered individually in order to provide information about the pattern of impairment through the domains (10).
- ii) *Liebowitz Self-Rating Disability Scale – LSRDS* (10). The LSRDS is a self-assessment instrument developed to assess the disabilities or impairments experienced during the worst lifetime phase or current as a consequence of the presence of SAD. The scale consists of 11 domains and the items are scored on a Likert-type scale where the disabilities or impairments are scored from 0 (in the absence of a limit associated with SAD) to 3 (in the assessment of a serious limit associated with SAD).
- iii) *General Health Questionnaire-12 – GHQ-12* (35). The GHQ-12 is a self-assessment instrument developed for identifying psychiatric illness in patients from general clinical practice which consists of 12 items. Each item on the scale is scored on a 4-point scale ranging from 'less than usual' to 'more than usual' and a higher score indicates a greater degree of psychological distress. It is one of the instruments most frequently used to assess psycho-

Social anxiety disorder spectrum

logical well-being, especially in occupational studies (36).

Socioeconomic class was determined by using the Socioeconomic Classification Criterion of Brazil (CCSEB, 1997) based on the 1996 Socioeconomic Survey.

Statistical analysis

The psychiatric comorbidity data were analyzed statistically by the chi-squared test on the basis of the presence of comorbidity (yes/no). Clinical and demographic data were also analysed by ANOVA for continuous data and by the chi-squared test for nominal data. The three groups were compared regarding anxiety and psychosocial functioning measured by the different rating scales by means of multivariate analysis of variance (MANOVA). Duncan's *post hoc* comparisons were used when significant main effect were present.

The statistical analyses were performed using the spss statistical package version 13.0 (SPSS Incorporation, 2004), with the level of significance set at $P \leq 0.05$.

Results

The three groups were balanced in terms of age, sex, socioeconomic level and schooling, as shown in Table 1. Regarding marital status, the subjects with SAD presented a lower frequency of stable relationships (marriage or dating) than controls at

the time of assessment. About one fifth of the participants held a job while studying in college, with no difference between groups. This can be explained by the fact that many of the subjects were full-time students.

In addition, subjects with SAD used significantly more psychotropic medication than the remaining groups (SAD 12.8%, Subclinical SAD 2.2% and Control 1.7%). Smoking frequency was lower in the Subthreshold SAD group (2.2%) as compared to the Control (9.0%) group. The SAD group (7.1%) did not show statistically relevant differences in comparison with the other groups.

Psychiatric comorbidities

As shown in Table 2, the occurrence of other psychiatric disorders was observed in 71.6% of the subjects with SAD and in 50% of the subjects with Subthreshold SAD, who differed significantly from controls, whose rate of additional diagnoses was 28.7%.

There was a higher frequency of comorbidity with mood disorders (SAD 53.9%, Subthreshold SAD 28.3% and Control 13.1%), followed by anxiety disorders (SAD 43.3%, Subthreshold SAD 27.2% and Control 15.6%). SAD presented with the highest prevalence in both groups, with intermediate values for the Subthreshold SAD group. Among the anxiety disorders, particularly important was the co-occurrence of specific phobias, generalized anxiety disorder and agoraphobia.

The prevalence of the use of substances assessed as a whole was higher in the SAD group. The main substance of abuse/dependence was alcohol, followed by cannabis. In contrast, there was a relatively low co-occurrence of eating and somatoform disorders, with no difference between groups.

Comorbidities varied depending on SAD subtypes (generalized SAD 75.3% and circumscribed SAD 67.2%) and severity (severe SAD 72.0%, moderate SAD 74.7% and mild SAD 60.0%). In all circumstances, however, the presence of other psychiatric disorders in subjects with Subthreshold SAD had intermediary values, between controls and less severe forms of SAD (circumscribed and mild cases).

Anxiety scales

As expected, subjects with SAD presented higher scores than Controls and Subthreshold SAD subjects on all anxiety scales and subscales, indicating a higher level and severity of symptoms and of impairment (Table 3). Subjects with Subthreshold SAD presented intermediate values, with signifi-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the groups

Variables	SAD	Subthreshold SAD	Control
<i>n</i>	141	92	122
Mean age	22.33 (±5.1)	21.33 (±2.9)	21.43 (±3.6)
Sex (%)			
Women	98 (69.5)	63 (68.5)	75 (61.5)
Men	43 (30.5)	29 (31.5)	47 (38.5)
Marital status (%)			
Married	6 (4.3)	4 (4.3)	9 (7.4)
Dating	64 (45.4)	53 (57.6)	67 (54.9)
Single	71 (50.4)	35 (38.0)	46 (37.7)
Stable relationship (married + dating)	70 (49.6)*	57 (62.0)	76 (62.3)
Activity (%)			
Only studying	116 (82.3)	72 (78.3)	101 (82.8)
Working and studying	25 (17.7)	20 (21.7)	21 (17.2)
Use of psychotropic medication (%)	18 (12.8)*†	2 (2.2)	2 (1.7)
Smoking (%)	10 (7.1)	2 (2.2)*	11 (9.0)
Mean socioeconomic level	2.15	2.26	2.01

SAD, social anxiety disorder.

* $P < 0.05$ compared to the Control group.

† $P < 0.05$ compared to the Subthreshold SAD group.

Filho et al.

	SAD (n = 141)			Subthreshold SAD (n = 92)			Control (n = 122)
	%	OR	95% CI	%	OR	95% CI	%
Other disorders							
Any other disorder	71.6*†	6.28	3.67–10.73	50.0*	2.49	1.41–4.38	28.7
Mood disorders							
Major depression	48.9*†	6.35	3.41–11.81	26.1*	2.34	1.16–4.72	13.1
Dysthymia	6.4*†			1.1			0.0
Bipolar affective disorder	2.1			1.1			0.0
Any mood disorder	53.9*†	7.75	4.16–14.42	28.3*	2.61	1.30–5.23	13.1
Anxiety disorders							
Specific phobias	29.8*	3.03	1.59–5.80	21.7	1.98	0.95–4.12	12.3
Generalized anxiety disorder	17.7*†	8.55	2.51–29.09	5.4	2.28	0.53–9.80	2.5
Agoraphobia	6.4*			5.4*			0.0
Panic disorder	2.8	1.75	0.32–9.73	3.3	2.02	0.33–12.36	1.6
Posttraumatic stress disorder	3.5	2.21	0.42–11.58	2.2	1.33	0.18–9.65	1.6
Obsessive-compulsive disorder	2.8			0.0			0.0
Any anxiety disorder	43.3*†	4.13	2.29–7.47	27.2*	2.02	1.03–3.96	15.6
Use of substances							
Alcohol abuse/dependence	12.1†	2.25	0.90–5.63	3.3	0.55	0.14–2.20	5.7
Cannabis abuse/dependence	4.3	5.38	0.64–45.31	1.1	1.33	0.08–21.54	0.8
Abuse of other substances	2.8			0.0			0.0
Any substance disorder	14.9*†	2.49	1.06–5.86	3.3	0.48	0.12–1.86	6.6
Eating disorders							
Anorexia nervosa	1.4	1.74	0.16–19.44	0.0			0.8
Bulimia nervosa	2.1	1.30	0.21–7.94	0.0			1.6
Somatiform disorders							
Hypochondriac disorder	2.1			0.0			0.0
Body dysmorphic disorder	0.7	0.43	0.04–4.79	0.0			1.6

SAD, social anxiety disorder; OR, odds ratio (compared to the Control group).
 *P < 0.05 compared to the Control group.
 †P < 0.05 compared to the Subthreshold SAD group.

Table 2. Lifetime prevalence of psychiatric comorbidities in the three groups

	1 – SAD (n = 141)	2 – Subthreshold (n = 92)	3 – Controls (n = 122)	MANOVA		Duncan <i>post hoc</i> test P < 0.05
				F (d.f. = 2,225)	P	
SPIN						
Total	34.17	28.91	10.74	97.95	<0.001	1 > 2 > 3
To be observed	8.00	7.63	2.50	64.08	<0.001	1 > 2, 3
Physiological symptoms	7.89	6.34	2.83	51.90	<0.001	1 > 2 > 3
Social inferiority	2.86	2.60	0.84	36.34	<0.001	1 > 2, 3
Self-esteem	9.60	8.31	3.22	91.14	<0.001	1 > 2 > 3
Social inadequacy	5.81	4.03	1.34	46.38	<0.001	1 > 2 > 3
Liebowitz						
Total	69.92	53.57	23.23	99.47	<0.001	1 > 2 > 3
Fear	36.78	28.83	12.69	99.37	<0.001	1 > 2 > 3
Avoidance	33.14	24.74	10.54	85.88	<0.001	1 > 2 > 3
BSPS						
Total	32.77	24.86	10.78	111.23	<0.001	1 > 2 > 3
Fear	13.81	10.66	4.10	105.38	<0.001	1 > 2 > 3
Avoidance	13.90	11.11	5.23	92.07	<0.001	1 > 2 > 3
Physiological	5.05	3.09	1.44	42.04	<0.001	1 > 2 > 3
BAI						
Total	18.83	15.60	8.30	26.94	<0.001	1 > 2, 3
Neurophysiological	4.77	3.71	1.72	16.66	<0.001	1 > 2, 3
Subjective	7.33	6.23	3.57	22.88	<0.001	1 > 2, 3
Panic	2.88	1.97	0.98	19.44	<0.001	1 > 2 > 3
Autonomic	3.85	3.89	2.03	14.36	<0.001	1 > 2, 3

SAD, social anxiety disorder; SPIN, Social Phobia Inventory; BSPS, Brief Social Phobia Scale; BAI, Beck Anxiety Inventory.

Table 3. Mean scores of the anxiety scales and subscales for subjects with SAD, Subthreshold SAD and Controls

cantly higher scores than Controls on almost all scales and subscales, whether self-applied (SPIN, LSAS and BAI) or hetero-applied (BSPS).

The difference in symptoms and in severity measured with the scales could be due to comorbidities with other psychiatric disorders, as the

Social anxiety disorder spectrum

pattern of distribution was similar to that of the scales, as shown in the comorbidity table (Table 2). In order to better understand this phenomenon, the total scores of the scales were re-evaluated by selecting in each group only the volunteers who did not present co-occurrence of other psychiatric disorders. In this case there was a small reduction in the mean value of most scores, although the differences between groups were maintained, with subjects with SAD and Subthreshold SAD presenting significantly higher scores than controls for almost all scales.

Impairment of psychosocial functioning

The results of the psychosocial functioning scales are shown in Table 4. Comparison of the three groups revealed a difference in GHQ-12, with greater impairment for SAD subjects.

With the DP scale, the SAD group presented higher lifetime and current scores for all items compared to both the Subthreshold SAD and the Control groups. The Subthreshold SAD group had intermediate values for all items, with a statistically significant difference compared to controls for total

Table 4. Mean scores of the psychosocial functioning assessed with the GHQ-12, DP and LSRDS scales, for subjects with SAD, Subthreshold SAD and Controls

		1 – SAD (n = 141)	2 – Subthreshold (n = 92)	3 – Controls (n = 122)	MANOVA		Duncan post hoc test P < 0.05
					F (d.f.=2,225)	P	
GHQ-12		27.85	25.11	22.9	14.23	<0.001	1 > 2, 3
DP	Total						
	Current	8.53	3.84	1.34	85.39	<0.001	1 > 2 > 3
School	Lifetime	12.24	6.71	3.11	79.17	<0.001	1 > 2 > 3
	Current	1.20	0.45	0.11	50.83	<0.001	1 > 2 > 3
Work	Lifetime	1.58	0.76	0.38	54.76	<0.001	1 > 2 > 3
	Current	0.63	0.13	0.11	10.96	<0.001	1 > 2, 3
Family	Lifetime	0.90	0.45	0.21	13.59	<0.001	1 > 2, 3
	Current	1.15	0.53	0.26	21.55	<0.001	1 > 2, 3
Marriage/dating	Lifetime	1.36	0.74	0.40	21.36	<0.001	1 > 2, 3
	Current	1.58	0.68	0.31	32.50	<0.001	1 > 2, 3
Friendships	Lifetime	2.37	1.45	0.89	57.10	<0.001	1 > 2 > 3
	Current	1.45	0.74	0.23	44.91	<0.001	1 > 2 > 3
Other interests	Lifetime	2.01	1.24	0.54	55.15	<0.001	1 > 2 > 3
	Current	1.47	1.00	0.27	27.29	<0.001	1 > 2 > 3
Activities of daily living	Lifetime	2.14	1.50	0.49	42.31	<0.001	1 > 2 > 3
	Current	0.88	0.26	0.04	23.24	<0.001	1 > 2, 3
Suicidal behaviour	Lifetime	1.33	0.37	0.18	28.74	<0.001	1 > 2, 3
	Current	0.17	0.03	0.00	4.99	=0.008	1 > 2, 3
LSRDS	Lifetime	0.55	0.21	0.02	13.07	<0.001	1 > 2, 3
	Total						
Moderation in alcohol use	Current	8.47	6.42	4.52	8.67	<0.001	1 > 2, 3
	Lifetime	13.16	9.05	6.21	25.26	<0.001	1 > 2 > 3
Abstinence from drugs	Current	0.54	0.47	0.43	0.56	NS	–
	Lifetime	0.87	0.63	0.56	3.43	=0.034	1 = 2 = 3
Mood regulation	Current	0.46	0.82	0.46	2.78	NS	–
	Lifetime	0.69	0.89	0.57	1.66	NS	–
Education	Current	1.26	0.87	0.51	14.53	<0.001	1 > 2 > 3
	Lifetime	1.54	1.05	0.62	21.86	<0.001	1 > 2 > 3
Employment	Current	0.70	0.32	0.47	3.21	=0.042	1 > 2, 3
	Lifetime	1.02	0.47	0.62	5.69	=0.004	1 > 2, 3
Family relations	Current	0.94	0.43	0.63	7.81	=0.001	1 > 2, 3
	Lifetime	1.26	0.84	0.59	11.01	<0.001	1 > 2, 3
Romantic relationships	Current	0.95	0.63	0.60	3.62	=0.028	1 = 2 = 3
	Lifetime	1.30	0.87	0.82	5.99	=0.003	1 > 2, 3
Social network	Current	1.32	0.76	0.54	16.20	<0.001	1 > 2, 3
	Lifetime	1.92	1.18	0.80	35.52	<0.001	1 > 2 > 3
Other interests	Current	0.81	0.63	0.30	7.77	=0.001	1, 2 > 3
	Lifetime	1.42	0.97	0.54	19.47	<0.001	1 > 2 > 3
Activities of daily living	Current	0.84	0.66	0.31	8.88	<0.001	1, 2 > 3
	Lifetime	1.50	1.08	0.51	24.61	<0.001	1 > 2 > 3
Desire to live	Current	0.33	0.29	0.25	0.28	NS	–
	Lifetime	0.64	0.39	0.30	3.81	=0.023	1 > 2, 3
	Current	0.31	0.34	0.22	0.57	NS	–
	Lifetime	0.99	0.66	0.29	13.49	<0.001	1, 2 > 3

GHQ-12, General Health Questionnaire-12; DP, Disability Profile; LSRDS, Liebowitz Self-Rating Disability Scale; SAD, social anxiety disorder.

Filho et al.

score and subscales: school, friendships, other interests and marriage/dating lifetime. Also with the DP scale, more than half the volunteers with SAD presented at least moderate impairment due to the disorder at some time in their lives in the following domains: school, family, marriage/dating, friendships and other interests.

The results obtained with the LSRDS were similar to those obtained with the DP with the SAD group presenting higher lifetime and current scores compared to both Subthreshold SAD and Control groups, although with less marked differences between groups regarding some domains. Assessment of lifetime impairment revealed a difference in mean values between the three groups, with intermediate results for the Subthreshold SAD groups and with higher impairment score for the SAD group. Individual analysis of each domain revealed greater differences in the level of impairment between the three groups regarding mood regulation, employment, romantic relationships, social network and other interests. The SAD group presented greater lifetime impairment than Controls and subjects with Subthreshold SAD in almost all domains, except abstinence from drugs.

Regarding impairment of psychosocial functioning, when subjects are separated according to severity of the disorder, the DP scale revealed a progression of impairment from the controls to the Subthreshold SAD, mild SAD, moderate SAD and severe SAD subjects in the lifetime (scores 3.11, 6.71, 9.9, 12.4 and 15.1 respectively) and current values (scores 1.34, 3.84, 6.0, 8.69 and 11.67 respectively). When considering SAD subtypes, the same pattern of progression is observed in terms of deficits of psychosocial functioning, from Controls to Subthreshold SAD, followed by circumscribed and generalized SAD over a lifetime (scores 3.11, 6.71, 11.05 and 13.68 respectively) and current values (scores 1.34, 3.84, 7.35 and 10.0 respectively).

We may also assume that perhaps part of the impairment was due to the presence of other psychiatric disorders rather than simply of SAD. In view of this possibility, the mean value of scores of psychosocial functioning scales of subjects who did not present any comorbidity with other psychiatric disorders was investigated separately. As can be seen in Fig. 1, the presence of comorbidities was indeed associated with greater impairment of psychosocial functioning, both lifetime and current, within each group. However, the differences between groups were still significant when the results of the scales were compared only between the subjects in the three groups who did not present any other current or previous psychiatric disorder. Using the DP scale, the lifetime and current impairment of subjects without comorbidities was greater in SAD than in Subthreshold SAD, which, by its turn, was greater than in controls. Using the LSRDS scale, both the subjects with Subthreshold SAD and those with SAD without comorbidities presented greater lifetime and current impairment. The GHQ-12 scale revealed the same pattern of difference between groups (SAD 25.00, Subthreshold SAD 23.76 and Controls 22.39). Thus, regardless of the presence of comorbidities, the impairment of psychosocial functioning was greatest in the SAD group, followed by the Subthreshold SAD group.

Discussion

The results show that the rates of psychiatric comorbidities as well as the impairment of psychosocial functioning increase progressively along the spectrum of social anxiety. Despite the lesser severity of the Subthreshold SAD cases, they displayed a prominent degree of psychosocial impairment and elevated rates of other psychiatric disorders.

Regarding the psychiatric comorbidities, major depression was the most frequent comorbidity,

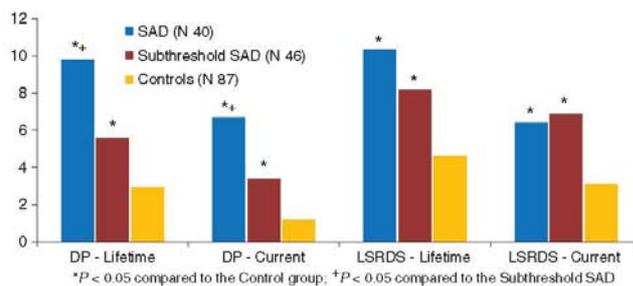


Fig. 1. Impairment of psychological functioning among the participants without comorbidities *P < 0.05 compared to the Control group; †P < 0.05 compared to the Subthreshold group.

Social anxiety disorder spectrum

followed by simple phobias and generalized anxiety disorder. Regarding substance-related disorders, comorbidity with alcohol abuse was significantly higher in the SAD group, but in general the prevalence was low in all groups. Probably this has to do with the study sample, composed only of college students. Regarding comorbidities, the presence of other psychiatric disorders was significantly higher in the Subthreshold SAD group compared with the controls. These results are in line with findings reported in other studies that assessed comorbidities in the spectrum of social anxiety (11, 14, 17).

It should be pointed out here that there is an important debate about the use of the term comorbidity to indicate the concomitance of two or more psychiatric diagnoses, as in many cases it is not clear whether the concomitant diagnoses reflect the presence of distinct clinical entities or multiple manifestations of a single one (37). This is in part the result of the proliferation of diagnostic categories in recent classifications, with a relative absence of hierarchical rules regarding the disorders. With the publication of the DSM-III-R, and its definition of mental disorders in a categorical rather than dimensional manner, it had the effect of making the diagnoses more operational but causing a compartmentalization of the disorders (37, 38). Indeed, the frequent co-occurrence of mental disorders may also be understood as evidence against the idea that these disorders represent distinct entities (38).

In the present study, the term comorbidity was used to indicate that the same individual met the criteria of SAD and of the co-occurrence of other psychiatric disorders as currently established. For the Subthreshold SAD and Control groups this definition is not suitable due to the fact that their components have no psychiatric disorder. In this case comorbidity just means co-occurrence of other psychiatric disorders.

The idea of a dimensional spectrum of SAD could be clearly demonstrated in this study by the results obtained in the anxiety scales: significantly higher scores for Subthreshold SAD compared with the Control group on almost all scales and subscales, denoting greater level of symptomatology. In the SAD group, as expected, scores were even higher than in the Subthreshold group. It is worth mentioning that these differences regarding the severity/suffering measured with the anxiety scales were not due to the comorbidities alone as indicated by the analysis performed only with subjects without other lifetime psychiatric comorbidities.

Regarding the values of the psychosocial functioning scales, the Subthreshold SAD showed higher scores than the Control group in two scales used, LSRDS and DP, reflecting in general the impairment generated by the symptoms of social anxiety. In the present study the Subthreshold SAD group differed from the control with respect to the impairment of psychosocial functioning even when the groups were controlled for the presence of comorbidities. These results are consistent with the findings of Fehm et al. (14) and at first glance seem to contradict the fact that in many subthreshold cases the DSM criterion for subjective impairment was missing. The SAD group, on the other hand, presented higher scores than the other two, strengthening the notion of a SAD spectrum.

The LSRDS and DP scores of all items were higher for the worst lifetime period than for the last 2 weeks, demonstrating the fluctuation of symptom presentation and of the impairment of psychosocial functioning over time. These findings may suggest that many subjects suffered more severe restrictions in the past and learned to live and cope at least in part with their disabilities (8). Other studies using the LSRDS and DP scales for the assessment of psychosocial functioning have also demonstrated that SAD affects many areas of life, in particular romantic relations, education, career and family relations and that the presence of previous or current comorbidities increases the frequency of specific impairment by the disease (8, 10).

When SAD is examined, taking into account the severity of the symptoms or according to its subtypes, a gradational increase in psychosocial disability and in psychiatric comorbidities prevalence can be observed from Controls to Subthresholds, followed by less severe presentations of SAD (circumscribed or mild cases) and, finally, generalized and severe SAD. The fact that the Subthreshold SAD group presents less comorbidities and limitations than mild or circumscribed SAD is consistent with that expected from the current diagnostic criteria once the Subthresholds are not considered as SAD. On the other hand, these subjects have significantly more disabilities and prevalence of other psychiatric disorders than Controls, making them an intermediate, preclinical group.

The results of the present study reinforce the notion that increased severity of social anxiety symptoms is associated with greater functional impairment and with an increased number of psychological problems (2, 13, 17, 21).

The question of the definition of mental disorders as categorical or dimensional has been

Filho et al.

extensively discussed over the last few years, especially regarding mood, personality and obsessive-compulsive disorders (39–41). In the case of SAD there still is no single validated model for the definition of the spectrum of social anxiety (41–43). Indeed there is no clear or absolute cut-off point in order to establish when social anxiety becomes pathological. The limit is associated with the impairment and suffering created by a situation and this is one of the most important reasons for the wide variation in the prevalence of SAD among studies (4, 44). There is no consensus regarding the criteria for the definition of Sub-threshold SAD, which represents individuals who present characteristics of SAD but do not fulfil all the diagnostic criteria. The classification in terms of spectrum may also reflect better the tendency of subjects with SAD to oscillate among SAD, Subthreshold SAD or a lifetime at limited symptom levels (12, 17). It could be argued that when a dimensional perspective is used instead of a categorical perspective one would find graded variation, but what these data show is that the diagnostic category SAD, as currently described, excludes patients presenting severe limitations in quality of life and at risk of complications of the disorder.

On the other hand, some argue that SAD, even by current diagnostic criteria, is already overdiagnosed in epidemiological studies (45) or that SAD represents the medicalization of shyness. Following this reasoning, the definition and inclusion of Subthreshold SAD diagnostic criteria would be the expansion of an already controversial category. Moreover, as sensitivity increases specificity diminishes, which could mean that to catch more subjects with SAD there would be a risk of including many who do not really have the disorder. The truth is that in our current state of knowledge there is always a trade-off when you shift the threshold for inclusion in a category. One way out of this risk could be to put more emphasis on suffering and limitations caused by the disorder as well as on capabilities to overcome them when making the diagnosis of SAD.

In any case, SAD syndromes below the diagnostic threshold seem to be indicators of psychopathology, impairment and disability, with important clinical implications regarding diagnosis, intervention and prevention. This clearly points to the necessary determination, in a judicious manner, if the current criteria of suffering and of functional impairment of the DSM-IV require a review of their validity (14, 46).

This study has some strengths worthy of note. Its sample was selected from the community, not undergoing any specific treatment, and balanced for age, gender, educational and socioeconomic levels. In addition, particular care was given to the maintenance of the 'blind' condition of the interviewers concerning the diagnosis of SAD as well as to the evaluation of comorbidities and psychosocial functional limitations. Methodological limitations were the consideration of DSM-IV axis I comorbidities only, the non-characterization of premorbid psychiatric history of subjects and the fact that the sample was constituted only by young adults (college students).

The present study confirms and extends previous findings about the rates of comorbidity and impairment of psychosocial functioning in SAD. Its most important result, however, is the fact that the prevalence of both comorbidities and psychosocial impairment has 'dose-dependent' values regarding the diagnosis, demonstrating that Subthreshold SAD, thus defined using current diagnostic criteria, does cause noteworthy impairment in psychosocial functioning and involves increased rates of comorbidity with other psychiatric disorders when compared with control subjects.

Declaration of interest

J.A.S.C. has received research grants from Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Eli-Lilly and Pfizer.

Acknowledgements

A.W.Z., G.B.F. and J.A.S.C. are recipients of Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil) Productivity fellowships. A.S.F., T.B. and C.T. are recipients of a CNPq (Brazil) fellowship. M.C.F.F. is recipient of a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Brazil) fellowship. Research is supported in part by a Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FAEPA, Brazil) fellowship.

References

1. KESSLER RC, CHIU WT, DEMLER O, MERIKANGAS KR, WALTERS EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;**62**:617–627.
2. STEIN MB, TORGRUD LJ, WALKER JR. Social phobia symptoms, subtypes and severity: findings from a community survey. *Arch Gen Psychiatry* 2000;**57**:1046–1052.
3. KESSLER RC, MCGONAGLE KA, ZHAO S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;**51**:8–19.
4. FURMARK T. Social phobia: overview of community surveys. *Acta Psychiatr Scand* 2002;**105**:84–93.

Social anxiety disorder spectrum

5. CULPEPPER L. Social anxiety disorder in the primary care setting. *J Clin Psychiatry* 2006;**67**(suppl. 12):31-37.
6. FEHM L, PELISSOLO A, FURMARK T, WITTCHEN HU. Size and burden of social phobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;**15**:453-462.
7. ENG W, COLES ME, HEIMBERG RG, SAFREN SA. Domains of life satisfaction in social anxiety disorder: relation to symptoms and response to cognitive behavioral therapy. *J Anxiety Disord* 2005;**19**:143-156.
8. WITTCHEN HU, FUETSCH M, SONNTAG H, MULLER N, LIEBOWITZ M. Disability and quality of life in pure and comorbid social phobia. Findings from a controlled study. *Eur Psychiatry* 2000;**15**:46-58.
9. KESSLER RC, STERN MB, BERGLUND P. Social phobia subtypes in the national comorbidity survey. *Am J Psychiatry* 1998;**155**:613-619.
10. SCHNEIER FR, HECKELMAN LR, GARFINKEL R et al. Functional impairment in social phobia. *J Clin Psychiatry* 1994;**55**:322-331.
11. DAVIDSON JR, HUGHES DC, GEORGE LK, BLAZER DG. The boundary of social phobia. Exploring the threshold. *Arch Gen Psychiatry* 1994;**51**:975-983.
12. ACARTURK C, SMIT F, DE GRAAF R, VAN STRATEN A, TEN HAVE M, CULPERS P. Incidence of social phobia and identification of its risk indicators: a model for prevention. *Acta Psychiatr Scand* 2009;**119**:62-70.
13. ACARTURK C, DE GRAAF R, VAN STRATEN A, HAVE MT, CULPERS P. Social phobia and number of social fears, and their association with comorbidity, health-related quality of life and help seeking: a population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;**43**:273-279.
14. FEHM L, BEESDO K, JACOBI F, FIEDLER A. Social anxiety disorder above and below the diagnostic threshold: prevalence, comorbidity and impairment in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;**43**:257-265.
15. MAGEE WJ, EATON WW, WITTCHEN HU et al. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the NCS. *Arch Gen Psychiatry* 1996;**53**:159-168.
16. CHARTIER MJ, WALKER JR, STEIN MB. Considering comorbidity in social phobia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;**38**:728-734.
17. MERIKANGAS KR, AVENEVOLI S, ACHARYYA S, ZHANG H, ANGST J. The spectrum of social phobia in the Zurich cohort study of young adults. *Biol Psychiatry* 2002;**51**:81-91.
18. RALEVSKI E, SANISLOW CA, GRILO CM et al. Avoidant personality disorder and social phobia: distinct enough to be separate disorders? *Acta Psychiatr Scand* 2005;**112**:208-214.
19. PERUGI G, NASSINI S, MAREMMANI I et al. Putative clinical subtypes of social phobia: a factor-analytical study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;**104**:280-288.
20. DELL'OSSE L, RUCCI P, DUCCI F et al. Social anxiety spectrum. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;**253**:286-291.
21. FURMARK T, TILFORS M, STATTIN H, EKSELIUS L, FREDRIKSON M. Social phobia subtypes in the general population revealed by cluster analysis. *Psychol Med* 2000;**30**:1335-1344.
22. OSORIO FL, CRIPPA JAS, ZUARDI AW et al. Inventário de Fobia Social (SPIN): Validação para o Brasil. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;**26**(suppl. 2):6.
23. CONNOR KM, DAVIDSON JR, CHURCHILL LE, SHERWOOD A, FOA E, WEISLER RH. Psychometric properties of the Social Phobia Inventory (SPIN). New self-rating scale. *Br J Psychiatry* 2000;**176**:379-386.
24. DE LIMA OSÓRIO F, CRIPPA JA, LOUREIRO SR. A study of the discriminative validity of a screening tool (MINI-SPIN) for social anxiety disorder applied to Brazilian university students. *Eur Psychiatry* 2007;**22**:239-243.
25. TAVARES M. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV: Transtornos do Eixo I - Edição para Pacientes (SCID-I/P 2.0). Brasília: Instituto de Psicologia, Universidade de Brasília, 1996.
26. FIRST MB, SPITZER RL, GIBBON M, WILLIAMS JB. Structured Clinical Interview for Axis I DSM-IV Disorders: Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1995.
27. CRIPPA JA, DE LIMA OSÓRIO F, DEL-BEN CM, FILHO AS, DA SILVA FREITAS MC, LOUREIRO SR. Comparability between telephone and face-to-face structured clinical interview for DSM-IV in assessing social anxiety disorder. *Perspect Psychiatr Care* 2008;**44**:241-247.
28. CRUM RM, PRATT LA. Risk of heavy drinking and alcohol use disorders in social phobia: a prospective analysis. *Am J Psychiatry* 2001;**158**:1693-1700.
29. DAVIDSON JR, POTTS NL, RICHICHE EA et al. The Brief Social Phobia Scale. *J Clin Psychiatry* 1991;**52**(suppl.):48-51.
30. OSORIO FL, CRIPPA JA, LOUREIRO SR. Cross-cultural validation of the Brief Social Phobia Scale for use in Portuguese and the development of a structured interview guide. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;**28**:212-217.
31. LIEBOWITZ MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1987;**22**:141-173.
32. OSORIO FL, CRIPPA JAS, LOUREIRO SR. Instrumentos de avaliação do transtorno de ansiedade social. *Rev psiquiatr clin* 2005;**32**:73-83.
33. BECK A, EPSTEIN N, BROWN G, STEER R. An inventory for measuring anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;**56**:893-897.
34. CUNHA JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.
35. GOLDBERG DP, RICKELS K, DOWNING R, HESBACHER P. A comparison of two psychiatric screening tests. *Br J Psychiatry* 1976;**129**:61-67.
36. BORGES LO, ARGOLLO JCT, PEREIRA ALS, MACHADO EAP, SILVA WS. A síndrome de burnout e os valores organizacionais: um estudo comparativo em hospitais universitários. *Psicol Reflex Crit* 2002;**15**:189-200.
37. MAJ M. "Psychiatric comorbidity": an artifact of current diagnostic systems? *Br J Psychiatry* 2005;**186**:182-184.
38. CLONINGER CR. Implications of comorbidity for the classification of mental disorders: the need for a psychobiology of coherence. In: MAJ M, GAEBEL W, LÓPEZ-IBOR JJ, SARTORIUS N, eds. *Psychiatric diagnosis and classification*. Chichester, England: John Wiley & Sons, 2002:79-105.
39. AKISKAL HS, BENAZZI F. The DSM-IV and ICD-10 categories of recurrent [major] depressive and bipolar II disorders: evidence that they lie on a dimensional spectrum. *J Affect Disord* 2006;**92**:45-54.
40. SKODOL AE, OLDHAM JM, BENDER DS et al. Dimensional representations of DSM-IV personality disorders: relationships to functional impairment. *Am J Psychiatry* 2005;**162**:1919-1925.
41. DELL'OSSE L, RUCCI P, CASSANO GB et al. Measuring social anxiety and obsessive compulsive spectra: comparison of interviews and self-report instruments. *Compr Psychiatry* 2002;**43**:81-87.
42. STEIN DJ, ONO Y, TAJIMA O, MULLER JE. The social anxiety disorder spectrum. *J Clin Psychiatry* 2004;**65**(suppl. 14):27-33.
43. SCHNEIER FR, BLANCO C, ANTIA SX, LIEBOWITZ MR. The social anxiety spectrum. *Psychiatr Clin North Am* 2002;**25**:757-774.

Filho et al.

44. PÉLISSOLO A, ANDRÉ C, MOUTARD-MARTIN F, WITTICHEN HU, LÉPINE JP. Social phobia in the community: relationship between diagnostic threshold and prevalence. *Eur Psychiatry* 2000;**15**:25-28.
45. NARROW WE, RAE DS, ROBINS LN, REGIER DA. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Arch Gen Psychiatry* 2002;**59**:115-123.
46. KESSLER RC, MERIKANGAS KR, BERGLUND P, EATON WW, KORITZ DS, WALTERS EE. Mild disorders should not be eliminated from the DSM-V. *Arch Gen Psychiatry* 2003;**60**:1117-1122.

Does the Association Between Mitral Valve Prolapse and Panic Disorder Really Exist?

Alaor Santos Filho, M.D.;
Benedito C. Maciel, M.D., Ph.D.; Rocío Martín-Santos, M.D., Ph.D.;
Minna M. D. Romano, M.D.; and José Alexandre Crippa, M.D., Ph.D.

Objective: Although the possible relationship between panic disorder and mitral valve prolapse (MVP) attracted considerable research interest in the 1980s and 1990s, the reported prevalence of MVP in these patients has been inconsistent and widely variable. Clinical and epidemiologic studies have produced controversial data on possible association or definite causal relationship between these 2 entities. The primary objective of the present review was to summarize the current state of knowledge on the association between panic disorder and MVP, including the influence of diagnostic criteria for MVP on the controversial results.

Data Sources: We searched MEDLINE, LILACS, and EMBASE databases using the keywords *panic* and *mitral*. Inclusion criteria were articles concerning the reciprocal association of MVP and panic disorder, published from the earliest dates available through December 2006.

Study Selection: All relevant articles published in English, Spanish, or Portuguese and reporting original data related to the association of MVP and panic disorder were included. Forty articles fulfilling the criteria for inclusion in this review were identified.

Data Synthesis: Even though the reported prevalence of MVP in panic disorder varied from 0% to 57%, a significant association between the 2 disorders was documented in 17 of the 40 studies. Such inconsistent results were due to sampling biases in case or control groups, widely different diagnostic criteria for MVP, and lack of reliability of MVP diagnosis. None of the reviewed studies used the current state-of-the-art diagnostic criteria for MVP to evaluate the volunteers. Apparently, the more elaborate the study methodology, the lower the chance to observe a significant relationship between these 2 conditions.

Conclusions: Published results are insufficient to definitely establish or to exclude an association between MVP and panic disorder. If any relationship does actually exist, it could be said to be infrequent and mainly occur in subjects with minor variants of MVP. To clarify this intriguing issue, future studies should mainly focus on the observed methodological biases and particularly should use the current criteria for MVP as the standard for evaluation.

(*Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10:38-47)

Received April 15, 2007; accepted June 13, 2007. From the Department of Neuropsychiatry and Medical Psychology, School of Medicine of Ribeirão Preto, São Paulo University, Brazil.

Drs. Filho, Maciel, and Crippa are recipients of Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil) fellowships.

Dr. Crippa has undertaken paid advisory and lecture work for Lundbeck, Eli Lilly and Co., and Wyeth Pharmaceuticals. Drs. Filho, Maciel, Martín-Santos, and Romano report no additional financial or other relationships relevant to the subject of this article.

Corresponding author and reprints: Alaor Santos Filho, M.D., Department of Neuropsychiatry and Medical Psychology, School of Medicine of Ribeirão Preto, São Paulo University, Brazil. Hospital das Clínicas-Terceiro Andar, Av. Bandeirantes, 3900; Ribeirão Preto-São Paulo, Brasil; CEP-14049-900 (e-mail: alaorsantos@hotmail.com).

The symptoms of panic disorder have long been considered to be part of a psychiatric condition, although they started to acquire greater relevance with the introduction of panic disorder and of agoraphobia with panic attacks as diagnostic categories in the DSM-III in 1980.

In the 1960s, Barlow and Bosman,¹ using left ventricular cineangiography, first identified the origin of late mitral systolic murmur, and later, Criley et al.² named this condition *mitral valve prolapse* (MVP). Starting in the 1980s with the dissemination of the use of echocardiography, an epidemic of MVP diagnoses occurred, especially among young women,^{3,4} and the understanding of the normal and anomalous anatomy of the mitral valve greatly evolved thereafter.^{3,5}

Cardiovascular complaints are among the most frequent in panic disorder, accompanied by marked anguish,^{6,7} and panic attacks are often accompanied by tachycardia.^{7,8} Patients with MVP and panic disorder complain of palpitations, chest pain, dyspnea, fatigue, dizziness, and a fainting sensation.^{9,10} This similarity of many symptoms led to the speculation that in many cases panic disorder could be caused by MVP or, conversely, that panic disorder might lead to MVP.¹¹⁻¹⁴ The results of research on the possible connection between MVP and panic disorder, however, have been inconsistent regarding the strength of this association.¹⁵ As will be demonstrated in the present review, this inconsistency may be caused by 3 major problems: widely differing diagnostic criteria for MVP, lack of reliability of the diagnoses, and sample biases in the case and control groups.

Filho et al.

The objectives of the present review were to survey the studies on the prevalence of MVP in panic disorder and of panic disorder in MVP and to discuss the criteria for the diagnosis of MVP used in the various studies.

METHOD

The present study consisted of a literature survey focusing on reports concerning the reciprocal association of MVP and panic disorder. The survey was based on consultation of the electronic indexing services MEDLINE, LILACS, and EMBASE using the keywords *panic* and *mitral*.

Inclusion criteria were articles written in English, Spanish, and Portuguese published from the earliest dates available through December 2006. The number of articles meeting these criteria was 139. The reference lists of other papers and of reviews on the topic were also used as a source to identify 3 additional articles.

Fifty-five review articles, editorials, letters, and case reports were excluded, as were 43 articles that did not evaluate directly or indirectly the association between the 2 conditions and 4 that presented preliminary data later included in a full article.

A Better Understanding of Mitral Valve Prolapse

The mitral valve separates the left atrium from the left ventricle. It consists of anterior and posterior leaflets, which normally close completely when blood is ejected into the aorta during ventricular systole, thus preventing blood reflux into the left atrium. The prolapse of this valve is the displacement of one or both of its leaflets into the left atrium during systole,¹⁶ usually accompanied by abnormal leaflet thickening. When the bulging of the leaflets can disrupt their normal positions, there may be blood regurgitation into the left atrium.¹⁷

MVP has been associated with serious complications such as bacterial endocarditis, severe mitral regurgitation, and sudden death.¹⁸ Unfortunately, our current knowledge about the prevalence, rates of complication, and clinical disorders associated with MVP is quite limited, especially due to the use of different diagnostic techniques and criteria. However, we do know that MVP is the main cause of isolated mitral regurgitation that requires valve replacement or repair in the United States.¹⁹⁻²¹

MVP may be diagnosed during physical examination or accidentally discovered during an echocardiographic examination performed due to other reasons, or may also be detected when important complications of the prolapse occur.³

Since the early 1970s, echocardiography has been suggested as the ideal noninvasive method for assessing and diagnosing MVP.¹⁶ However, continuous changes in the echocardiographic techniques used as well as in the diag-

nostic criteria for MVP have produced a widely variable prevalence of MVP in different populations.²²

Physical Signs and Symptoms of Mitral Valve Prolapse

Auscultation of patients with MVP may reveal the presence of a mesosystolic click and of a delayed systolic murmur, which have been considered to be the diagnostic hallmark of this condition.^{23,24} However, like all other diagnostic aspects of MVP, these changes revealed by auscultation vary widely among the different studies. In addition, more recent articles have reported a low association between these signs and the presence of MVP,^{25,26} so that they cannot be considered to represent a specific or reliable method.

Palpitations, dyspnea, dizziness, chest pain, syncope, and anxiety were the symptoms associated with MVP most frequently described in several noncontrolled studies. However, no differences in the prevalence of symptoms have been detected between patients with and without MVP in community studies.^{18,25,27-29}

M-Mode Echocardiography

In the 1970s after the publication of a few studies, M-mode echocardiography became the standard technique for diagnosis of MVP.^{30,31} Although the late systolic posterior leaflet displacement has been described as a specific diagnostic criterion, it has been shown that it actually was insensitive and could be produced in 40% to 55% of normal subjects depending on the transducer position on the chest.^{32,33}

Some investigators who studied the reliability of this method obtained discouraging results. Dager et al.³⁴ detected low indices of interrater ($\kappa = 0.11$) and test-retest ($\kappa = 0.41$) reliability. Gorman et al.³⁵ investigated a series of 15 patients with panic disorder who were independently evaluated by 2 experienced cardiologists and observed that, while the first detected 9 cases of MVP, the second did not diagnose it in any subject.

Thus, all studies using M-mode echocardiography seem to present a potential acquisition bias, a fact that has raised the hypothesis that this method is unreliable and of questionable validity.

Two-Dimensional Echocardiography

Although introduction of 2-dimensional echocardiography provided better imaging of the mitral valve and its spatial relationship with adjacent structures, diagnostic criteria initially established using this technique produced overdiagnosis of MVP. This occurred due to the equivocal assumption that the mitral annulus is planar. On the basis of these criteria, dislocation of the mitral valve displacement above the plane of the annulus in the long axis parasternal view or in the apical 4-chamber view was considered to be diagnostic of MVP.³ Using these criteria, Warth et al.⁴ documented a 35% prevalence of MVP

in adolescents who had been previously selected as "normals."

In the late 1980s, Levine et al.³⁶⁻³⁸ elegantly redefined the anatomy of the normal mitral valve. Using 3-dimensional echo imaging reconstruction, they showed that the mitral ring was actually shaped like a saddle, so that a false-positive diagnosis of MVP could be made only on the basis of apical 4-chamber view images showing displacement of valve leaflets above the mitral annulus, when actually the anatomy of the valve was completely normal.³⁶ In addition, patients diagnosed as presenting MVP based only on images obtained in the apical 4-chamber view, but not in the long-axis view, did not present a higher risk of having MVP complications such as mitral regurgitation, left atrium dilatation, or thickening of the mitral leaflets as compared with patients who did not appear to have MVP.³⁷ In summary, current criteria define prolapse as single or bileaflet displacement by more than 2 mm above the highest points of the mitral annular plane, as documented by apical long axis views.^{37,38} Furthermore, a prolapse associated with valvar leaflet thickening of more than 5 mm is classified as classic, whereas a prolapse with a thickening of less than 5 mm is considered to be nonclassic.²⁶

Epidemiology of Mitral Valve Prolapse

The described prevalence of MVP is widely variable depending on the characteristics of the population studied, the diagnostic methods, and the criteria used. In older community studies using M-mode, the prevalence ranged from 4% to 7% of the general population,^{16,39} while in the Framingham study conducted in the 1980s, one of the largest cohort studies of cardiovascular diseases, the overall prevalence of MVP was 5%.²⁹

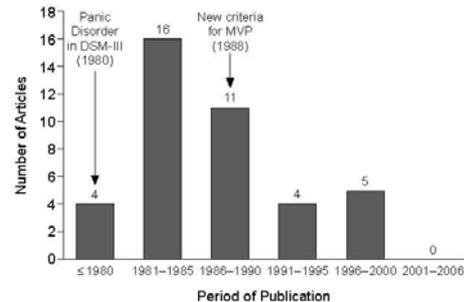
More recent echocardiographic criteria detected a 2.4% prevalence of MVP for the general population in a more recent evaluation of the Framingham cohort.²⁵ This difference is related to the more specific and strict criteria currently used, although it did not result in loss of sensitivity for the detection of complications.^{26,40} Therefore, more recent data show a prevalence of MVP in the general population ranging from 2% to 3%,^{3,17} with no gender differences and an equal distribution from 30 to 80 years of age.²⁵

RESULTS

According to the inclusion and exclusion criteria described above, 40 articles that evaluated the possible connection between the 2 conditions were selected.

On the basis of the overlap of clinical manifestations, Pariser et al.¹¹ published the first case report that raised the hypothesis of an association between MVP and panic disorder. Two years later, panic disorder was included in the DSM-III as a distinct diagnostic entity and great inter-

Figure 1. Articles Published on Mitral Valve Prolapse (MVP) and Panic Disorder According to Period of Time^a



^aArticles identified through MEDLINE, LILACS, and EMBASE searches using the keywords *panic* and *mitral*.

est in the topic arose thereafter, with the production of many studies despite widely varying methodologies and results. In the late 1980s after the redefinition of the diagnostic criteria for MVP, there was a gradual decline in the number of publications about this possible association, with no article being published after 2000. The distribution of articles on the subject according to the period of publication is illustrated in Figure 1.

To facilitate the demonstration of the results, the articles in this review were divided into 2 major groups: (1) studies evaluating the prevalence of MVP in patients with panic disorder or panic attacks and (2) studies evaluating the prevalence of panic disorder or panic attacks in patients with MVP.

Prevalence of Mitral Valve Prolapse in Patients With Panic Disorder/Panic Attacks

Twenty-nine studies on MVP in patients with panic disorder or agoraphobia were detected. The studies without and with a control group are presented in Tables 1 and 2, respectively. The distribution of the results occurred in a bimodal manner, with a group reporting low frequencies of 0% to 10% and another reporting high frequencies of 25% to 57%.

A total of 14 studies detected a significant association between the 2 conditions,^{9,12-14,41-50} whereas the remaining 15 studies did not.^{34,51-64}

This wide variability can be explained by different factors. As an example, not all studies used homogeneous samples; this was the case for the study by Kathol et al.,⁵¹ who included patients with other anxiety disorders, and for the studies by Pariser et al.¹² and Carney et al.,⁴⁵ who included patients with major depression and panic attacks. Furthermore, in 18 studies there was no control group (Table 1), with the results being interpreted by

Filho et al.

Table 1. Prevalence of MVP in Patients With Panic Disorder: Studies Without a Control Group

Study	Sample	N		Age, y	Criteria for MVP	Results (% With MVP)
		Female	Male			
Pariser et al. ¹² 1979	Patients with panic attacks	17 (9/8)		Range, 21–53	Ausc/M-mode echo	35
Kathol et al. ³¹ 1980	Patients with anxiety disorders	26 (12/14)		Range (mean), 17–57 (36)	Ausc/M-mode echo	4
Leor and Markiewicz. ⁵² 1981	Soldiers with anxiety neurosis	42 (0/42)		Mean = 24	Ausc/M-mode echo	9.5
Gorman et al. ¹⁴ 1981	Patients with panic disorder/agoraphobia	20 (15/5)		Range (mean), 27–58 (40)	Ausc/M-mode echo	50
Grahnus et al. ⁴¹ 1982	Patients with panic disorder or agoraphobia/panic disorder	25 (15/8)		Range (mean), 22–54 (35.43)	Ausc/M-mode echo	30
Bass and Wade, ⁵³ 1984	Patients with chest pain and anxiety/depressive neurosis	40 (not reported)		Range, 31–65	Ausc/M-mode and 2D echo	0
Hickey et al. ⁵⁴ 1983	Patients with agoraphobia	50 (42/8)		Range (mean), 21–67 (36)	Ausc/M-mode echo	0
Mavissakalian et al. ⁵⁵ 1983	Patients with agoraphobia and panic attacks	54 (46/7)		Mean = 36.7	Ausc/M-mode echo	5.5 defined, 7.5 probable
Chan et al. ⁵⁶ 1984	Patients with anxiety disorders	19 (not reported)		Mean = 34	Ausc/2D echo	0
Harbauer-Raum and Strian, ⁵⁷ 1985	Patients with panic disorder	27 (not reported)		Mean = 38	Ausc/M-mode echo	7.4
Liberthson et al. ⁹ 1986	Patients with panic disorder/agoraphobia	131 (84/47)		Range (mean), 20–63 (38)	Ausc/2D-echo	34 defined, 5 probable
Caetano, ⁴² 1986	Patients with panic disorder	50 (36/14)		Mean = 35	M-mode and 2D echo	36
Matuzas et al. ⁴³ 1987	Patients with panic attacks	65 (49/16)		Mean = 36.9	M-mode and 2D echo	57
Min and Lee, ³⁸ 1987	Patients with panic disorder/agoraphobia	86 (49/37)		Range (mean), 17–58 (39.3)	M-mode echo	0
Matuzas et al. ⁴⁴ 1989	Patients with panic disorder	82 (48/34)		Range (mean), 21–65 (31.6)	M-mode and 2D echo	47.5
Dager et al. ³⁴ 1989	Patients with panic attacks	50 (not reported)		Not reported	M-mode echo	10
Corciás et al. ⁴⁶ 1991	Patients with panic disorder	65 (37/28)		Range (mean), 19–67 (39.8)	Ausc/M-mode and 2D echo	36.9
Yang et al. ⁴⁸ 1997	Patients with panic disorder onset < 1 y	24 (14/10)		Mean ± SD = 37.7 ± 10.6		25
	Patients with panic disorder onset > 10 y	21 (10/11)		Mean ± SD = 58.6 ± 11.3	2D echo	29

Abbreviations: 2D echo = 2-dimensional echocardiography; Ausc = auscultation; MVP = mitral valve prolapse.

comparison with the estimated population prevalence of MVP. However, as previously mentioned, there was a wide variability in the diagnosis and in the prevalence of MVP in the general population.

All studies used echocardiography as the diagnostic technique, but none used current criteria for MVP. In 14 studies, only M-mode echocardiography was performed,* which, as mentioned earlier, is a method associated with an important acquisition limitation, so that it is no longer considered for the diagnosis of the disease. Similarly, in the studies that used 2-dimensional echocardiography for the diagnosis of MVP, the criteria varied widely, and today many of these criteria are also known to be of questionable validity. In 16 studies, auscultation was also used as a form of evaluation, although this diagnostic method does not contribute significantly to the definition of MVP, except for the more severe cases of the disease.^{25,26}

In addition, in most studies the cardiologic diagnosis was made by evaluators who were not blind to the psychiatric diagnosis of the patients. Thus, for the diagnosis of MVP this was an important bias in view of the low reliability of the diagnostic methods used at that time.^{4,32,33}

It should also be mentioned that the service of patient referral may have contributed to a higher true prevalence of MVP in some studies. It is known that patients with multiple diagnoses, whether psychiatric or clinical, have a greater probability of being referred to tertiary institutions, which could be the source of the volunteers included in most of the studies. Furthermore, it was argued that a proportion of referrals to psychiatry services may be made by cardiologists, which could result in a high prevalence of MVP.⁷

A control group of “normal” subjects was included in 11 studies (Table 2), with an important division occurring in these studies. In 7 of them, the control group consisted of hospital employees^{13,47,50,64} or volunteers from the community,^{49,59,61} a fact that can be considered another important selection bias. In 4 of these studies, a higher prevalence of MVP was detected in the case group.^{13,47,49,50}

The other group of articles consisted of 4 studies in which the control group was formed by outpatients who were being followed due to complaints other than panic disorder/panic

*References 12–14, 34, 41, 47, 49, 51, 52, 54, 55, 57–59

Table 2. Prevalence of MVP in Patients With Panic Disorder: Studies With a Control Group

Study	Sample	N (Female/Male)	Age, y Range (mean), 21-62 (37) Range (mean), 23-62 (37) Mean ± SD = 41.9 ± 9.4	Criteria for MVP Ausc/M-mode echo Ausc/M-mode echo M-mode echo Ausc/M-mode echo M-mode and 2D echo	Results (% With MVP) 38.1 10 32 8.7 8 4 35 0 34 defined, 9 probable, 16 possible 15 defined, 15 probable
Venkatesh et al, ⁴⁷ 1980	Patients with panic disorder Hospital employees	21 (15/6) 20 (14/6)			
Kantor et al, ⁴⁸ 1980	Patients with panic disorder/agoraphobia with a history of palpitations Hospital employees	25 (25/0) 23 (23/0)			
Shear et al, ⁴⁹ 1984	Patients with panic disorder/agoraphobia Spouses of patients with MVP	25 (14/11) 25 (14/11)	Mean = 42 Mean = 35.8 Mean = 37		
Nesse et al, ⁴⁹ 1985	Patients with panic disorder/agoraphobia Volunteers from a newspaper ad with no panic disorder	20 (16/4) 3 (not reported)	Mean ± SD = 32.0 ± 11 Mean ± SD = 26.0 ± 5.2		
Dager et al, ⁶⁰ 1986	Patients with anxiety disorder and panic attacks	44 (30/14)	Mean = 35.4		
Gorman et al, ⁵⁰ 1988	Patients with GAD and no panic attacks Patients with panic disorder/agoraphobia Hospital employees	20 (10/10) 36 (18/18) 22 (12/10)	Mean = 36.6 Range (mean ± SD), 22-53 (35.4 ± 7.3) Range (mean ± SD), 20-53 (29.3 ± 8.5)		
Carney et al, ⁴⁵ 1990	Patients with normal coronary arteries, with MDD/panic disorder Patients with normal coronary arteries, without MDD/panic disorder	20 (11/9) 28 (15/13)	Mean ± SD = 52 ± 11 Mean ± SD = 56 ± 9	M-mode and 2D echo Left ventricular cineangiography	39 18 40 7
Hamada et al, ⁶¹ 1998	Patients with panic disorder University students and employees	121 (55/66) 37 (15/22)	Range (mean ± SD), 14-79 (38.3 ± 1.2) Range (mean ± SD), 21-48 (31.6 ± 1.3)		
Martin-Santos et al, ⁶² 1998	Patients with panic disorder and/or agoraphobia Psychiatric patients without anxiety disorder Patients of other clinics without anxiety disorder	84 (not reported) 74 (not reported) 34 (not reported)	Mean ± SD = 38.1 ± 12.6 Mean ± SD = 38.5 ± 13.1 Mean ± SD = 38.9 ± 14.1		
Toren et al, ⁶³ 1999	Children with anxiety disorder Children without anxiety disorder	52 (26/26) 51 (22/29)	Range (mean ± SD), 6-18 (11.5 ± 3.0) Range (mean ± SD), 6-18 (12.9 ± 3.2)		
Tamam et al, ⁶⁴ 2000	Patients with panic disorder Hospital employees (with no psychiatric or cardiac history)	50 (34/16) 55 (30/23)	Range (mean ± SD), 116-55 (33 ± 8) Range (mean ± SD), 17-63 (31 ± 9)	Ausc/M-mode and 2D echo M-mode and 2D echo	0 2 12 5.7

Abbreviations: 2D echo = 2-dimensional echocardiography; Ausc = auscultation; GAD = generalized anxiety disorder; MDD = major depressive disorder; MVP = mitral valve prolapse.

Filho et al.

attacks,^{45,60,62,63} with the origin of the volunteer groups thus becoming more equivalent. All but one of these studies showed no difference in MVP prevalence between groups,⁴⁵ supporting the hypothesis that the selection bias of most studies might have influenced the results obtained.

The sex and age variables did not seem to be associated with a possible increase in MVP prevalence in patients with panic disorder or with the disparity of the results, since, in the studies with a control group, the subjects were matched for these 2 variables and there were no differences in mean age or sex between studies with a high or a low frequency of MVP.¹⁵

Prevalence of Panic Disorder/Panic Attacks in Patients With Mitral Valve Prolapse

Thirteen articles dealing with the prevalence of panic disorder/panic attacks in patients with MVP were detected (Table 3). Two evaluated the association between the 2 conditions in both directions, and therefore, they were included in Table 1⁵⁴ and Table 2.⁶⁴

Panic disorder prevalence varied widely from 0% to 30% among the studies, and the association between the 2 conditions was considered to be significant in 3 studies.⁶⁴⁻⁶⁶

Only 2 of the studies dealing with the evaluation of panic disorder/panic attacks in patients with MVP did not include a control group,^{65,66} with a high prevalence of panic attacks in both of them. In 2 other studies, hospital employees without MVP were used as controls.^{64,67} Tamam et al.⁶⁴ detected a higher prevalence of panic disorder in patients with MVP (16%) than in controls (2%), whereas Mazza et al.⁶⁷ did not detect panic disorder/panic attacks in any of the groups studied.

Again, we should emphasize the importance of study group selection bias, especially considering that patients evaluated in hospital settings are usually quite symptomatic. Two strategies have been used to overcome this limitation. In 7 studies, the control group consisted of subjects without MVP followed at outpatient clinics due to cardiac symptoms, with none of the studies finding differences between groups regarding the presence of panic disorder/panic attacks.^{54,68-73} Thus, in general, there seems to be no higher prevalence of panic disorder/panic attacks in patients with MVP compared with subjects presenting other cardiac complaints. The other strategy was used by Hartman et al.⁷⁴ and Devereux et al.,⁷⁵ who first evaluated outpatients with MVP, detecting a high prevalence of panic disorder (15.6% and 30.7%, respectively), and then their relatives, who were assumed to represent a community sample. In this case, there was no difference in the prevalence of panic disorder/panic attacks between relatives with and without MVP. Thus, the authors raised the hypothesis that the prevalence of panic disorder/panic attacks in subjects with MVP who did not seek professional

care would be low and similar to the prevalence among subjects without MVP.

It is important to point out that, as discussed earlier, in community investigations such as the Framingham studies using older or current criteria for MVP, no cardiovascular symptoms significantly associated with this cardiac alteration were detected.^{18,25,27-29} This finding supports the hypothesis that studies of uncontrolled panic attacks/panic disorder and MVP in hospital settings may contribute to a type I error regarding the relationship between the 2 disorders.⁷³

Some limitations repeatedly occurred in these studies. In all of them, the MVP criteria used involved auscultation and/or M-mode echocardiography, methods that are currently considered to be of low reliability for the diagnosis of MVP. Regarding the psychiatric diagnosis, most studies used structured interviews, and it is interesting to note that in the 3 studies in which high prevalences of panic disorder/panic attacks were detected, the evaluators were not blind to the cardiologic diagnosis of the patients.⁶⁴⁻⁶⁶

DISCUSSION

The possible relationship between panic disorder and MVP attracted considerable interest in the 1980s and 1990s, even though the results were quite variable. The data obtained thus far are not sufficient to establish or to exclude a greater association between the 2 conditions. However, if there is concomitance between panic disorder and MVP, it is possibly a weak association and mainly occurs in subjects with less severe variants of MVP. Moreover, this association appears to be nonspecific for panic disorder, as previous studies have reported comorbidity between MVP and other anxiety disorders such as generalized anxiety disorder,⁶⁰ social phobia,⁷⁶ and eating disorders.⁷⁷⁻⁸⁰ Nevertheless, these studies have methodological limitations similar to those of the panic disorder studies, like sampling biases, older MVP diagnostic criteria, and the inclusion of patients with comorbidities.

Regarding the prevalence of panic disorder/panic attacks in patients with MVP, the studies show in a slightly more consistent manner the absence of significant differences between patients with MVP and patients with other cardiac complaints, and also in relation to normal controls when the studies were conducted outside hospital settings.

The validity of the results, however, is compromised by the differences in the diagnostic criteria and by the low inter-evaluator and test-retest reliability. Moreover, none of the studies examining the association of MVP with panic used what is considered the current state-of-the-art criteria, and the older modes of assessing MVP are expected to overestimate its reported prevalence. Other methodological problems include the lack of "blind"

Table 3. Prevalence of Panic Disorder in Patients With MVP

Study	Sample	N (Female/Male)	Age, y	Criteria for MVP	Results
Kane et al, ⁶⁸ 1981	Patients with MVP	65 (45/20)	Mean = 43	Ausc/M-mode echo	8% Panic disorder, 25% panic attacks, 9% agoraphobia
	Cardiologic controls (without MVP)	33 (22/11)	Mean = 40.9		6% Panic disorder, 15% panic attacks, 12% agoraphobia
	Hospital employees	22 (17/5)	Mean = 40.3		5% Panic disorder, 5% panic attacks, 5% agoraphobia
Uretsky, ⁶⁹ 1982	Patients with MVP	45 (not reported)	Mean = 49.9	Ausc	8.8% Chronic anxiety
	Patients with other medical conditions	707 (not reported)	Mean = 46.7		1.7% Chronic anxiety
	Patients "worried well"	184 (not reported)	Not reported		10.3% Chronic anxiety
Crowe et al, ⁶⁶ 1982	Patients with MVP	50 (not reported)	Not reported	Ausc/M-mode echo	24% Panic attacks
	No control group				
Hartman et al, ⁷⁴ 1982	A: Patients with MVP	141 (103/38)	Range, 16–76	Ausc/M-mode echo	15.6% Panic disorder, 11.3% panic attacks
	B: Relatives of group A subjects, with MVP	35 (22/11)			3% Panic disorder, 6% panic attacks
	C: Relatives of group A subjects, without MVP	70 (27/43)			2.8% Panic disorder, 8.6% panic attacks
Hickey et al, ⁵⁴ 1983	Patients referred for echocardiography	103 (55/48)	Range (mean), 23–78 (53)	Ausc/M-mode echo	3% Panic attacks, 1% agoraphobia
	Cardiologic controls (without MVP)	67 (34/33)	Range (mean), 18–77 (48)		0% Panic attacks or agoraphobia
Bowen et al, ⁷⁰ 1985	Patients with MVP	16 (15/1)	Mean = 27.1	Ausc/M-mode echo	0% Panic disorder/agoraphobia, 6% GAD
	Patients with nonorganic chest pain	15 (11/4)	Mean = 33.4		7% Panic disorder/agoraphobia, 13% GAD
	Patients with a functional murmur	14 (11/3)	Mean = 26.7		0% Panic disorder/agoraphobia or GAD
Grimberg et al, ⁶⁵ 1985	Patients with MVP	20 (15/5)	Range (mean), 17–63 (37)	Ausc/M-mode echo	30% Agoraphobia + panic attacks, 5% agoraphobia, 10% panic attacks
	No control group				
Mazza et al, ⁶⁷ 1986	Patients with MVP	48 (36/12)	Range (mean), 21–69 (42.9)	Ausc/M-mode echo	0% Panic disorder, 2% GAD
	Hospital employees and community volunteers (without MVP)	49 (36/13)	Range (mean), 18–71 (42.4)		0% Panic disorder or GAD
Devereux et al, ⁷⁵ 1986	A: Patients with MVP	88 (62/26)	Range (mean ± SD), 16–65 (40 ± 12)	Ausc/M-mode and 2D echo	30.7% Panic disorder, 2.3% panic attacks
	B: First-degree relatives of group A subjects, with MVP	81 (56/25)	Range (mean ± SD), 16–71 (38 ± 14)		9.9% Panic disorder, 7.4% panic attacks
	C: First-degree relatives of group A subjects, without MVP	172 (80/92)	Range (mean ± SD), 16–84 (42 ± 16)		2.9% Panic disorder, 6.4% panic attacks
	D: Spouses, without MVP, of subjects of the other groups	60 (18/42)	Range, 25–66		5% Panic disorder, 10% panic attacks
Bowen et al, ⁷¹ 1991	Patients with MVP	19 (18/1)	Mean ± SD = 33.6 ± 8.6	Ausc/M-mode echo	5.3% Panic disorder/agoraphobia
	Patients with chest pain and no evidence of heart disease	26 (17/9)	Mean ± SD = 40.0 ± 6.5		11.5% Panic disorder/agoraphobia
Alpert et al, ⁷² 1992	Patients with MVP	44 (34/10)	Mean ± SD = 33 ± 8	M-mode and 2D echo	20% Panic disorder, 23% panic attacks
	Patients with chest pain/palpitations (without MVP)	55 (41/14)	Mean ± SD = 30 ± 10		22% Panic disorder, 25% panic attacks
Sivaramakrishnan et al, ⁷³ 1994	Patients with MVP	33 (3/30)	Mean ± SD = 27 ± 6	M-mode echo	12.1% Panic disorder
	Controls with mild congenital heart changes	27 (5/22)	Mean ± SD = 29 ± 7		3.7% Panic disorder
Tamam et al, ⁶⁴ 2000	Patients with MVP	50 (32/18)	Range (mean ± SD), 15–51 (31 ± 9)	M-mode and 2D echo	16% Panic disorder
	Hospital employees (without MVP)	50 (28/22)	Range (mean ± SD), 17–63 (31 ± 9)		2% Panic disorder

Abbreviations: 2D echo = 2-dimensional echocardiography; Ausc = auscultation; GAD = generalized anxiety disorder; MVP = mitral valve prolapse.

Filho et al.

evaluators for panic disorder and MVP in some of the studies and sample biases regarding both patients and controls. These problems and the consequent wide variation in the results published prevent any definite conclusion or generalization of the data.

Although no causal hypothesis between the 2 conditions has been convincingly supported thus far, several possible causes exist for the hypothetical connection between the 2 conditions. Initially, symptoms common to both MVP and panic disorder such as palpitations, chest pain, dyspnea, fatigue, dizziness, and syncope led to the suspicion of an association.^{12,13} Furthermore, cardiovascular complaints are among the most frequent and most anguish-producing symptoms of panic attacks. Thus, it was proposed that panic disorder may be caused by MVP or vice versa.¹¹⁻¹⁴ Some cases of MVP may result from physiologic changes associated with the emotional activity experienced by patients with panic disorder or may be secondary to the hemodynamic changes provoked by the panic attacks. Another possibility is that spontaneous panic attacks are provoked by cardiac arrhythmias, which have been reported in patients with MVP.⁵⁸

An alternative to a direct causal relation could be that MVP contributes other factors to the triggering of panic crises in individuals with greater biological vulnerability. A cognitive model suggests that patients with panic disorder tend to interpret different stimuli or bodily sensations in a catastrophic manner.⁸¹ These stimuli may include, for example, a cardiologic diagnosis communicated to the patient in an abrupt manner or the perception of a tachycardia with no major clinical significance, situations that can be encountered among patients with MVP. These stimuli may be interpreted as a risk to life and may lead to more anxiety, with autonomic symptoms triggering panic crises in predisposed persons.⁴⁶

Furthermore, there may also be a third variable, such as joint hypermobility syndrome (JHS), acting as a confounding variable between MVP and panic disorder, or it may be possible that MVP, JHS, and panic disorder are in fact manifestations of parts of a more complex syndrome involving changes in connective tissue and anxiety disorders. Several studies have suggested that MVP and JHS, which is a benign change of connective tissue, may share similar physiopathologic mechanisms,⁶²⁻⁶⁷ and other studies have demonstrated an association between anxiety disorders, mainly panic disorder, and JHS.^{62,89-90} However, this variable was controlled in only one study on panic disorder and MVP,⁶² so that no conclusions can be reached about this topic.

It would be easier to establish a causal connection if there were differences in other biological measurements between patients with panic disorder with and without MVP. However, no differences were detected in symptom profile,⁶² response to lactate infusion,^{14,91} or family risk for the disorder.⁹²

Due to the overlap of clinical manifestations, it can be presumed that panic manifestations will occur at higher frequency in patients with MVP than in normal controls. On the other hand, it is not surprising that control groups of normal patients had lower prevalences but that no differences were detected when they were matched with subjects with other cardiac changes. Apparently, persons with MVP who seek medical care may have a higher frequency of panic attacks, but this does not reflect a causal relationship between the 2 conditions. Thus, it is also possible that comorbidity of these 2 disorders is seen more frequently because persons with both disorders are more likely to seek medical care and consequently to be selected for study.

It should also be mentioned that longitudinal studies have implicated thickening of the leaflets, which represents the myxomatous degeneration of the valve, as the major predictor of a worse prognosis, with a higher risk of sudden death, endocarditis, and mitral regurgitation in patients with classic prolapse.^{26,93} These findings raise the possibility that nonclassic prolapse may be a variant of normality, or at least a benign abnormality of the mitral anatomy. Similarly, prolapse of the leaflets of less than 2 mm, which represented a large portion of the results obtained in the various articles reviewed, is not correlated with MVP complications.³⁷

In order to reach a definitive conclusion about the association between panic disorder and MVP, future studies on this topic should be especially concerned about the methodological biases. It would be desirable to use more up-to-date and reliable diagnostic criteria for both panic disorder and MVP, with evaluators blind to the diagnosis of the participants, with paired samples regarding joint hypermobility syndrome, with no comorbidities, and with case and control groups from similar settings.

REFERENCES

1. Barlow JB, Bosman CK. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve: an auscultatory-electrocardiographic syndrome. *Am Heart J* 1966;71:166-178
2. Criley JM, Lewis KB, Humphries JO, et al. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiocardiographic findings. *Br Heart J* 1966;28:488-496
3. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *Lancet* 2005;365:507-518
4. Warth DC, King ME, Cohen JM, et al. Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1173-1177
5. Weisse AB. Mitral valve prolapse: now you see it, now you don't: recalling the discovery, rise and decline of a diagnosis. *Am J Cardiol* 2007;99:129-133
6. Barlow DH, Vermilyea J, Blanchard EB, et al. The phenomenon of panic. *J Abnorm Psychol* 1985;94:320-328
7. Margraf J, Taylor B, Ehlers A, et al. Panic attacks in the natural environment. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:558-565
8. Shear MK, Kligfield P, Harshfield G, et al. Cardiac rate and rhythm in panic patients. *Am J Psychiatry* 1987;144:633-637
9. Libberthson R, Sheehan DV, King ME, et al. The prevalence of mitral valve prolapse in patients with panic disorders. *Am J Psychiatry* 1986;143:511-515
10. Weissman NJ, Shear MK, Kramer-Fox R, et al. Contrasting patterns of

Mitral Valve Prolapse and Panic Disorder

- autonomic dysfunction in patients with mitral valve prolapse and panic attacks. *Am J Med* 1987;82:880-888
11. Pariser SF, Pinta ER, Jones BA. Mitral valve prolapse syndrome and anxiety neurosis/panic disorder. *Am J Psychiatry* 1978;135:246-247
 12. Pariser SF, Jones BA, Pinta ER, et al. Panic attacks: diagnostic evaluations of 17 patients. *Am J Psychiatry* 1979;136:105-106
 13. Kantor JS, Zitron CM, Zeldis SM. Mitral valve prolapse syndrome in agoraphobic patients. *Am J Psychiatry* 1980;137:467-469
 14. Gorman JM, Fyer AF, Gliklich J, et al. Effect of imipramine on prolapsed mitral valves of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1981;138:977-978
 15. Margraf J, Ehlers A, Roth WT. Mitral valve prolapse and panic disorder: a review of their relationship. *Psychosom Med* 1988;50:93-113
 16. Devereux RB, Kramer-Fox R, Shear MK, et al. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic, and prognostic considerations. *Am Heart J* 1987;113:1265-1280
 17. Playford D, Weyman AE. Mitral valve prolapse: time for a fresh look. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2:73-81
 18. Devereux RB, Kramer-Fox R, Kligfield P. Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestations, and management. *Ann Intern Med* 1989;111:305-317
 19. Chavez AM, Cosgrove DM. Surgery for mitral prolapse. *Herz* 1988;13:400-404
 20. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, et al. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987;62:22-34
 21. Waller BF, Morrow AG, Maron BJ, et al. Etiology of clinically isolated, severe, chronic, pure mitral regurgitation: analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement. *Am Heart J* 1982;104:276-288
 22. Levine RA, Weyman AE. Mitral valve prolapse: a disease in search of, or created by, its definition. *Echocardiography* 1984;1:3-14
 23. Barlow JB, Pocock WA. Mitral valve billowing and prolapse: perspective at 25 years. *Herz* 1988;13:227-234
 24. Perloff JK, Child JS, Edwards JE. New guidelines for the clinical diagnosis of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1986;57:1124-1129
 25. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999;341:1-7
 26. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, et al. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1989;320:1031-1036
 27. Labovitz AJ, Pearson AC, McCluskey MT, et al. Clinical significance of the echocardiographic degree of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1988;115:842-849
 28. Rueda B, Arvan S. The relationship between clinical and echocardiographic findings in mitral valve prolapse. *Herz* 1988;13:277-283
 29. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, et al. Mitral valve prolapse in the general population. 1: epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:571-576
 30. Dillon JC, Haine CL, Chang S, et al. Use of echocardiography in patients with prolapsed mitral valve. *Circulation* 1971;43:503-507
 31. Kerber RE, Isaeff DM, Hancock EW. Echocardiographic patterns in patients with the syndrome of systolic click and late systolic murmur. *N Engl J Med* 1971;284:691-693
 32. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999;341:8-13
 33. Markiewicz W, London E, Popp RL. Effect of transducer placement on echocardiographic mitral valve motion. *Am Heart J* 1978;96:555-556
 34. Dager SR, Comess KA, Saal AK, et al. Diagnostic reliability of M-mode echocardiography for detecting mitral valve prolapse in 50 consecutive panic patients. *Compr Psychiatry* 1989;30:369-375
 35. Gorman JM, Shear MK, Devereux RB, et al. Prevalence of mitral valve prolapse in panic disorder: effect of echocardiographic criteria. *Psychosom Med* 1986;48:167-171
 36. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, et al. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1987;75:756-767
 37. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, et al. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1010-1019
 38. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1989;80:589-598
 39. Levy D, Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987;113:1281-1290
 40. Vivaldi MT, Sagie A, Adams MS, et al. 10-Year echocardiographic and clinical follow-up of patients with nonclassic mitral valve prolapse: does it progress? [abstract] *Circulation* 1994;90(suppl 1):222
 41. Grunhaus L, Gloger S, Rein A, et al. Mitral valve prolapse and panic attacks. *Isr J Med Sci* 1982;18:221-223
 42. Caetano D. Comparison between patients with panic disorder and mitral valve prolapse and those with panic disorder without mitral valve prolapse. *J Bras Psiquiatr* 1986;35:53-59
 43. Matuzas W, Al-Sadir J, Uhlenhuth EH, et al. Mitral valve prolapse and thyroid abnormalities in patients with panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987;144:493-496
 44. Matuzas W, Al-Sadir J, Uhlenhuth EH, et al. Correlates of mitral valve prolapse among patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 1989;28:161-170
 45. Carney RM, Freedland KE, Ludbrook PA, et al. Major depression, panic disorder, and mitral valve prolapse in patients who complain of chest pain. *Am J Med* 1990;89:757-760
 46. Cordás TA, Rossi EG, Grinberg M, et al. Mitral valve prolapse and panic disorder. *Arq Bras Cardiol* 1991;56:139-142
 47. Venkatesh A, Pauls DL, Crowe R, et al. Mitral valve prolapse in anxiety neurosis (panic disorder). *Am Heart J* 1980;100:302-305
 48. Yang S, Tsai TH, Hou ZY, et al. The effect of panic attack on mitral valve prolapse. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:408-411
 49. Nesse RM, Cameron OG, Buda AJ, et al. Urinary catecholamines and mitral valve prolapse in panic-anxiety patients. *Psychiatry Res* 1985;14:67-75
 50. Gorman JM, Goetz RR, Fyer M, et al. The mitral valve prolapse—panic disorder connection. *Psychosom Med* 1988;50:114-122
 51. Kathol RG, Noyes R Jr, Slymen DJ, et al. Propranolol in chronic anxiety disorders: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1361-1365
 52. Leor R, Markiewicz W. Neurocirculatory asthenia and mitral valve prolapse—two unrelated entities? *Isr J Med Sci* 1981;17:1137-1139
 53. Bass C, Wade C. Chest pain with normal coronary arteries: a comparative study of psychiatric and social morbidity. *Psychol Med* 1984;14:51-61
 54. Hickey AJ, Andrews G, Wilken DE. Independence of mitral valve prolapse and neurosis. *Br Heart J* 1983;50:333-336
 55. Mavissakalian M, Salerni R, Thompson ME, et al. Mitral valve prolapse and agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1983;140:1612-1614
 56. Chan MP, Hibbert GA, Watkins J. Mitral valve prolapse and anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 1984;145:216-217
 57. Harbauer-Raum U, Strian F. Perception of cardiac arrhythmias. *J Neurol Suppl* 1985;232:3
 58. Min SK, Lee HY. Mitral valve prolapse in patients with panic attacks in Korea. *Yonsei Med J* 1987;28:310-312
 59. Shear MK, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al. Low prevalence of mitral valve prolapse in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1984;141:302-303
 60. Dager SR, Comess KA, Dunner DL. Differentiation of anxious patients by two-dimensional echocardiographic evaluation of the mitral valve. *Am J Psychiatry* 1986;143:533-535
 61. Hamada T, Koshino Y, Misawa T, et al. Mitral valve prolapse and autonomic function in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:139-143
 62. Martin-Santos R, Bulbena A, Porta M, et al. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1578-1583
 63. Toren P, Eldar S, Cendorf D, et al. The prevalence of mitral valve prolapse in children with anxiety disorders. *J Psychiatr Res* 1999;33:357-361
 64. Tamam L, Ozpoyraz N, San M, et al. Association between idiopathic mitral valve prolapse and panic disorder. *Croat Med J* 2000;41:410-416
 65. Grinberg M, Quadros CS, Zaccarelli LM, et al. [The triad mitral valve prolapse, panic attack and agoraphobia]. *Arq Bras Cardiol* 1985;44:41-43
 66. Crowe RR, Gaffney G, Kerber R. Panic attacks in families of patients with mitral valve prolapse. *J Affect Disord* 1982;4:121-125

Filho et al.

67. Mazza DL, Martin D, Spacavento L, et al. Prevalence of anxiety disorders in patients with mitral valve prolapse. *Am J Psychiatry* 1986;143:349-352
68. Kane JM, Woerner M, Zeldis S, et al. Panic and phobic disorders in patients with mitral valve prolapse. In: Klein DF, Rabkin J, eds. *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. New York, NY: Raven Press; 1981:327-340
69. Uretsky BF. Does mitral valve prolapse cause nonspecific symptoms? *Int J Cardiol* 1982;1:435-442
70. Bowen RC, Orchard RC, Keegan DL, et al. Mitral valve prolapse and psychiatric disorders. *Psychosomatics* 1985;26:926-932
71. Bowen RC, D'Arcy C, Orchard RC. The prevalence of anxiety disorders among patients with mitral valve prolapse syndrome and chest pain. *Psychosomatics* 1991;32:400-406
72. Alpert MA, Sabeti M, Kushner MG, et al. Frequency of isolated panic attacks and panic disorder in patients with the mitral valve prolapse syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1489-1490
73. Sivaramakrishnan K, Alexander PJ, Saharsamamam N. Prevalence of panic disorder in mitral valve prolapse: a comparative study with a cardiac control group. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:59-61
74. Hartman N, Kramer R, Brown WT, et al. Panic disorder in patients with mitral valve prolapse. *Am J Psychiatry* 1982;139:669-670
75. Devereux RB, Kramer-Fox R, Brown WT, et al. Relation between clinical features of the mitral prolapse syndrome and echocardiographically documented mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:763-772
76. Chaleby K, Ziaady G. Mitral valve prolapse and social phobia. *Br J Psychiatry* 1988;152:280-281
77. Cooke RA, Chambers JB. Anorexia nervosa and the heart. *Br J Hosp Med* 1995;54:313-317
78. Hall RC, Beresford TP, Popkin MK, et al. Mitral valve prolapse and anxiety disorders in patients with anorexia nervosa. *Psychiatr Med* 1989;7:217-233
79. Johnson GL, Humphries LL, Shirley PB, et al. Mitral valve prolapse in patients with anorexia nervosa and bulimia. *Arch Intern Med* 1986;146:1525-1529
80. Conri C, Roudaut R, Ducloux G, et al. Echocardiography in anorexia nervosa. *Presse Med* 1989;18:806-808
81. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461-470
82. Beighton P, Grahame R, Bird H. *Hypermobility of Joints*. 3rd ed. London, England: Springer-Verlag; 1999
83. Pitcher D, Grahame R. Mitral valve prolapse and joint hypermobility: evidence for a systemic connective tissue abnormality? *Ann Rheum Dis* 1982;41:352-354
84. Child A. Joint hypermobility syndrome: inherited disorder of collagen synthesis. *J Rheumatol* 1986;13:239-243
85. Lewkonian RM. The biology and clinical consequences of articular hypermobility. *J Rheumatol* 1993;20:220-222
86. Tamura K, Fukuda Y, Ishizaki M, et al. Abnormalities in elastic fibers and other connective-tissue components of floppy mitral valve. *Am Heart J* 1995;129:1149-1158
87. Morgan AW, Grahame R. Report on the Hypermobility Special Interest Group, British Society for Rheumatology meeting in Glasgow, April 1995. *Br J Rheumatol* 1996;35:392-393
88. Bulbena A, Duró JC, Mateo A, et al. Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders. *Lancet* 1988;2:694
89. Gago J. Estudio de prevalencias y asociación de laxitud articular y trastornos ansioso-fóbicos en el medio rural (MD thesis). Barcelona, Spain: University Auto'noma Barcelona; 1992
90. Bulbena A, Duró JC, Porta M, et al. Anxiety disorders in the joint hypermobility syndrome. *Psychiatry Res* 1993;46:59-68
91. Dager SR, Cowley DS, Dunner DL. Biological markers in panic states: lactate-induced panic and mitral valve prolapse. *Biol Psychiatry* 1987;22:339-359
92. Crowe RC, Pauls DL, Slymen DJ, et al. A family study of anxiety neurosis: morbidity risk in families of patients with and without mitral valve prolapse. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:77-79
93. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313:1305-1309

Comparability Between Telephone and Face-to-Face Structured Clinical Interview for DSM–IV in Assessing Social Anxiety Disorder

José Alexandre S. Crippa, MD, PhD, Flávia de Lima Osório, PhD, Cristina Marta Del-Ben, MD, PhD, Alaor Santos Filho, MD, Maria Cecília da Silva Freitas, MD, and Sonia Regina Loureiro, PhD

PURPOSE. *This article evaluates the comparability of the telephone and in-person Structured Clinical Interview for DSM–IV (SCID) interviews in assessing patients with social anxiety disorder (SAD) as an independent anxiety diagnosis.*

DESIGN AND METHODS. *One hundred subjects were randomly selected and interviewed with the SCID, once by telephone and once in person (1–3 months later).*

FINDINGS. *The prevalence of SAD assessed with the telephone interviews was 56%, whereas the in-person prevalence was 52%, with no statistically significant difference. The test–retest kappa for the 200 interviews was .84, indication of excellent agreement.*

PRACTICE IMPLICATIONS. *These findings, along with the existing evidence of their validity, should encourage the use of SCID by telephone for SAD diagnostic interviews.*

Search terms: *Anxiety diagnosis, clinical interview, SCID, social anxiety disorder, validity*

José Alexandre S. Crippa, MD, PhD, is a Professor, Flávia de Lima Osório, PhD, is a Research Assistant, Cristina Marta Del-Ben, MD, PhD, is a Professor, Alaor Santos Filho, MD, is a postgraduate student, Maria Cecília da Silva Freitas Ferrari, MD, is a postgraduate student, and Sonia Regina Loureiro, PhD, is a Professor, all are from the Department of Neuropsychiatry and Medical Psychology, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Social anxiety disorder (SAD), also known as social phobia, is one of the most commonly occurring mental disorders that has serious effects on social functioning and quality of life (Kessler, 2003). In addition, this condition is associated with increased healthcare utilization and with other psychiatric comorbidities, such as depression, alcohol abuse, and suicide attempts (Wittchen & Fehm, 2003). Fortunately, patients with SAD respond to a variety of pharmacological treatments and to psychotherapy. However, despite the severe impairment and treatment options available, clinicians do not commonly identify SAD and, thus, it remains an underrecognized and undertreated condition (Keller, 2003, 2006). Early diagnosis and treatment could prevent the development of other psychiatric disorders and improve the quality of life of patients.

As a whole, the improvement of diagnostic classification and the development of rating instruments and structured interviews, such as the Structured Clinical Interview for DSM–IV (SCID), have greatly contributed to the enhancement of the psychiatric diagnosis reliability and validity. The accuracy of the SAD diagnosis obtained through structured interviews has been evaluated, and the results obtained thus far show that the reliability of the SAD diagnosis obtained through the SCID reaches satisfactory levels, both in the original version of the interview and in versions adapted and translated into other languages (Aziz & Kenford, 2004; Del-Ben et al., 2005; Lyneham & Rapee, 2005).

Although the SCID has been developed for use in a face-to-face format, interviews that assess SAD in

Comparability Between Telephone and Face-to-Face Structured Clinical Interview for DSM-IV in Assessing Social Anxiety Disorder

research settings (such as screening for epidemiological surveys) have also been carried out by telephone (Aziz & Kenford, 2004; Carlbring et al., 2007; Coles, Turk, Jindra, & Heimberg, 2004; de Lima Osório, Crippa, & Loureiro, 2007; Lee, Lee, & Kwok, 2005; Lyneham & Rapee, 2005). Of the many advantages of telephone over in-person interviews, the following are worth mentioning: (a) cost efficiency, (b) simpler logistics, and (c) higher response rates (Aziz & Kenford; Carlbring et al.; Lyneham & Rapee). As SAD may lead to the avoidance of social situations where there is potential for negative evaluation by others, most patients may indeed prefer telephone-administered diagnostic interviews, which makes it particularly suited for epidemiological surveys. The interviewer may represent authority to SAD patients; therefore, feelings of discomfort concerning exposition and scrutiny may be present, and this could, in turn, lead to refusal to participate in such studies by potential participants, especially those more severely affected.

Besides the clear implications for research, confirmation of the suitability of the data obtained by telephone may bring about clinical advance. Previous experience suggests that the method may be adequate, as for instance the survey involving callers to the Anxiety Disorders Association of America (Zhang, Ross, & Davidson, 2004). This is of particular importance because greater accuracy in the diagnoses is likely to increase the number of patients receiving adequate treatment for the disorder.

The use of phone interviews for research and clinical purposes relies on the premise that the diagnosis elaborated in such conditions would be as valid as that obtained in person. Studies comparing the reliability of face-to-face to phone interviews for anxiety disorders, as a general category, have found high levels of agreement, concluding that the two methods are comparable for this diagnosis (Aziz & Kenford, 2004; Lyneham & Rapee, 2005). However, little is known about whether telephone and in-person SCID interviews are comparable for assessing patients with SAD as an independent anxiety diagnosis. For this reason, the aim of this study

was to evaluate the comparability of these two assessment methods for SAD.

Design and Methods

Selection of Subjects

This study is part of a larger research project aimed at evaluating the prevalence and comorbidities of SAD in undergraduate students. Extensive data have been collected, including cognitive, mitral valve prolapse, and neuroimaging assessments.

The sample was composed by volunteers selected from a population of undergraduate students from the University of São Paulo in Ribeirão Preto and from the University of Franca, Brazil. All subjects gave written consent after being fully informed of the research procedure, following approval by the local ethics committee and by both universities.

A research technician, not involved in the SCID interview application and without any previous contact with the subjects, selected the participants by means of the scores obtained through the abbreviated version of the Social Phobia Inventory (SPIN, Antony, Coons, McCabe, Ashbaugh, & Swinson, 2006) translated into Portuguese (MINI-SPIN [MS], de Lima Osório et al., 2007). The MS is made up of only three questions (items 3, 6, and 9), each item being scored 0–4 (from *not at all* to *extremely*) (Antony et al., 2006; Wilson, 2005). A cut-score equal to or above 6 (out of a possible 12) is used to indicate current generalized SAD (MS-positive). This screening instrument has shown a sensitivity of 88.7%, specificity of 90.0%, positive predictive value of 52.5%, and negative predictive value of 98.5%. The Brazilian Portuguese version of MS has also shown quite similar psychometric values to those of the original study, with the cut-off score of 6 as the most suitable to attest the screening value of the tool (de Lima Osório et al.).

As part of the study on SAD prevalence, it has been found that 437 out of 2320 undergraduate students have met the criteria for a positive MS, corresponding

to 18.8% of the total sample. The positive MS subjects were randomly selected from the total positive MS sample, whereas the negative MS subjects were randomly selected from the total screened sample. Based on the MS scores, 100 subjects were selected (57 MS-positive and 43 MS-negative) for the study interviews.

The diagnosis of SAD was assessed by the Social Phobia module of a Brazilian translation of the SCID (SCID-I/P version 2.0, axis I, patient's edition), which yields SAD diagnosis based on *DSM-IV* criteria.

Procedures

Raters and Training

Four skilled psychiatrists and one clinical psychologist with experience in the use of the SCID were carefully trained in an extensive didactic and experimental course on the interview, as described elsewhere (Del-Ben et al., 2005). The training of the raters consisted of reading and discussing the Social Phobia module of the Portuguese version of SCID, followed by role-playing activities and simulation of possible answers in order to reach consensus on the answers to be scored as positive or negative. A training session was also carried out for the diagnosis, according to the *DSM-IV* criteria, through the systematic study of clinical cases and associated applications in patients inside rooms equipped with one-way mirrors. This phase went on until there was a minimum level of diagnostic agreement of 70%.

Interrater Reliability

Interrater reliability was assessed by distributing the interviewers in pairs, so that each evaluator was paired with all the others, reaching a total of 10 pairs. On average, each interviewer performed 28.5 interviews (20 at least, 44 at most). Fifty-seven subjects (22 men and 35 women) with a mean age of 21.05 years ($SD = 2.57$) were assessed (39 of them with positive MS and 18 with negative MS). The participants were independently interviewed twice by telephone, with an interval of 1 month.

A brief explanation was then given to the volunteers about the objectives of this part of the research project, but participants were not told that the second interview was meant to assess diagnostic agreement, nor were they aware of their original diagnosis and MS scores. When scheduling the telephone assessment, the interviewer set up a time when the participants could talk in private, with nobody else being present during the assessment.

The raters performed the function of first and second evaluator alternately and did not receive any information about the type or severity of symptoms or MS category (either positive or negative) present in the subjects before the interviews, nor did they receive any information about the diagnosis found by the other assessment. Therefore, the interview with the patient was the only source of information used for the detection of the presence or absence of an SAD diagnosis.

For the MS-positive subjects, there was an agreement of 92% among the raters (36 out of 39), and for MS-negative individuals, an agreement of 89% (16 out of 18) was observed among the raters. A kappa of .80 was thus obtained, which allowed the study to continue.

Study Interviews

One hundred subjects who did not take part in the interrater reliability assessment were randomly selected: 56 MS-positive and 43 MS-negative, with a mean age of 20.8 years ($SD = 2.06$); 37 men and 63 women. All of those who were contacted agreed to participate in the study. These were representatives of the sample of 2,320 subjects initially evaluated. The chosen individuals were interviewed by telephone by the psychiatrists who took part in the training. Each rater performed an average of 25 interviews. Later, the volunteers were reinterviewed face-to-face by a clinical psychologist, well-versed and experienced in SCID assessment (used as the gold standard), with a minimum interval of 1 month and a maximum interval of 3 months. In both interviews (telephone and in-person), the same procedures described before were adopted in

Comparability Between Telephone and Face-to-Face Structured Clinical Interview for DSM-IV in Assessing Social Anxiety Disorder

which the raters had no knowledge of the MS scores or of the diagnosis obtained by the other rater.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the statistical package SPSS for Windows (version 10.0). The agreement between telephone and face-to-face SCID interviews was calculated by the kappa coefficient, which measures the agreement corrected by chance. Values of kappa lower than .40 are generally considered poor; values that exceed .60 are good; and values of .75 and above are considered high.

Results

There was an agreement of 89% between the raters for the MS-positive subjects (50 out of 56), and a 95% agreement for those who were MS-negative (41 out of 43). The prevalence of SAD by telephone interview was 56% (56 of 100), whereas the in-person interview prevalence was 52% (52 of 100), with no statistically significant differences ($p = .46$). The test-retest kappa for the 200 interviews (100 face-to-face and 100 by telephone, obtained from 100 subjects) was .84, the benchmark indication of excellent agreement.

Discussion

In the present study, the agreement between the diagnosis of SAD obtained through telephone interviews and that obtained through a face-to-face interview was proved to be very high. Moreover, the prevalence rates were also very similar between both assessment methods. Therefore, these results suggest that in-person and telephone SAD diagnoses obtained with the SCID are comparable.

These data, however, contrast the study data collected by Cacciola, Alterman, Rutherford, McKay, and May (1999) in which the SCID for DSM-III-R was applied twice, once by telephone and once in person (1 week later) to 41 college-age men, showing low

($k = 0.29$) reliability indices for the diagnosis of social phobia. This discrepancy could be due to the low rates of the social phobia category in the total sample of that study (less than 10% for all individual diagnoses), since several investigators have pointed out that kappa may be unstable when the prevalence of the diagnosis in the sample is low. In addition, as opposed to the present study, Cacciola et al. evaluated a heterogeneous sample in which it is well known that agreement is usually lower than in specific diagnosis groups. In addition, another reason for these authors' poorer indices may be the fact that they evaluated only male subjects, since there is some indication that men show greater discrepancies than women in reporting information through in-person and telephone interviews. Moreover, perhaps the most important reason for the discrepancy between the results is the level of training that we have provided to the interviewers in order to check the interrater reliability of the SCID carried out by telephone. With extensive training, we removed a relevant source of disagreement of the psychiatric diagnosis process, which allowed the specific assessment of the role of the setting where the interview is conducted (i.e., face-to-face vs. telephone) to be assessed in the reliability of the psychiatric diagnosis.

The prevalence rate for SAD diagnosis using the SCID conducted by telephone (56%) was slightly higher than that obtained by the in-person approach (52%). This may have been due to the relative anonymity associated with the telephone interview method, enabling subjects to be more comfortable and honest in reporting their phobic avoidance and functional impairment. This is consistent with previous studies that have shown that anxiety disorders were diagnosed more often by telephone than in-person (Aziz & Kenford, 2004; Lyneham & Rapee, 2005). Alternatively, this subtle difference may also be related to the finding of fewer symptoms being reported on the second interview. Since the order of the two assessments was not counterbalanced in the present study, we could not conclude whether this difference was due to the assessment format or to the order of the interviews.

Nevertheless, given the size of the sample in the present study and that these proportions were not significantly different, explanations for the difference seem to be somewhat premature.

Good reliability indices were obtained for most diagnostic categories with the use of other Brazilian Portuguese versions of the SCID. It was true for the *DSM-III-R* version, using joint interviews, and for the clinical version for the *DSM-IV* (Del-Ben et al., 2005), with the use of a test-retest approach. However, due to the low SAD diagnosis rates in the samples of these two studies, it was not possible to calculate agreement for this diagnosis.

The reliability index ($k = 0.84$) obtained with the Portuguese version of the SCID-P for SAD in the present study was higher than those reported in the literature, with kappa coefficient values varying between .60 and .70. However, the comparability of different studies should be considered with caution, since the reliability of structured interviews is influenced by many sources of variance, such as characteristics of the interviewer, study method, and subject sample. As stated before, agreement is generally higher when an individual diagnosis is assessed, which was the case in our study, as opposed to the multiple diagnosis assessment that occurred in those studies.

It is well known that structured interviews may be particularly useful in increasing diagnostic accuracy when single raters and/or raters not extensively trained in the recognition and conceptualization of psychopathology perform the evaluation. This increase in accuracy is likely to be due to standardization of information gathering during the interviews that provide the elements for the diagnostic assessment. It is more relevant in items that depend on the patients' answers to questions than those dependent on observation (Vilela, Crippa, Del-Ben, & Loureiro, 2005). Since all SCID diagnostic criteria for SAD are dependent on the patients' answers to questions, this observation suggests that a less experienced professional could achieve SAD diagnosis with few questions, being aware of the existence of this disorder and after

adequate training. Previous studies have shown that the use of the SCID allowed both clinically experienced and neophyte interviewers to achieve and maintain high levels of interrater reliability, diagnostic accuracy, and interviewer skill (Del-Ben et al., 2005; de Lima Osório et al., 2007). This is remarkable, since the high prevalence of SAD provokes great impairment and cost, much of it being related to the underrecognition of this disorder, which occurs frequently with general practitioners, nurses, and other specialists (Grant et al., 2005). This is true in community, primary care, and mental health specialist settings.

Limitations of the Study

Some limitations of the present study should be highlighted. First, the sample was composed only of university students, which impairs the generalization of our findings to the clinical community samples or to the general population. Therefore, future studies enrolling larger and more heterogeneous samples seem to be necessary. Moreover, it would be useful to know whether other diagnoses obtained by the SCID show the same pattern of high comparability across modes of administration as social anxiety does. Without such comparisons, it is difficult to draw firm conclusions about the overall comparability of the two methods. Finally, the interviewer order should ideally be counter-balanced with the mode of assessment, since all participants did the phone interview first. However, our data acquisition procedure was the same as that adopted in most of the previous studies addressing comparability between telephone and in-person interviews for psychiatric disorders. It is also true for epidemiological surveys on mental health conditions, which normally use the telephone interview first as the screening method (Bush et al., 2007; Graham, Massak, Demers, & Rehm, 2007; Wright, Jorm, Harris, & McGorry, 2007). In order to establish the utility of phone interviews, we could have identified individuals with and without SAD and randomly assigned some to perform in-person interviews and others to perform phone interviews.

Comparability Between Telephone and Face-to-Face Structured Clinical Interview for DSM-IV in Assessing Social Anxiety Disorder

In summary, the telephone SCID seems to be a reliable method of interviewing for SAD assessment. This finding, along with the existing evidence of its validity and acceptability, should encourage the use of the SCID by telephone for SAD diagnostic interviews, particularly when face-to-face interviews are impracticable, in both research studies and clinical practice. Indeed, better identification of patients with SAD should lead to an increase in the number of patients receiving appropriate treatment for this serious disorder.

Implications for Nursing Practice

These findings support the acceptability of diagnostic interviews over the telephone, even when these are carried out by different mental health professionals. Previous studies have found such telephone diagnostic interviews conducted by trained nurses to be valid for several disorders, both for clinical (Charles-Jones, May, Latimer, & Roland, 2003) and research purposes (Edwards & Werler, 2006). Therefore, telephone interviewing seems to be a useful tool for nurses in diagnosing SAD as the first stage of routine screening programs and epidemiological surveys. It allows an interview-based diagnosis to be made in situations where a face-to-face interview in the hospital outpatient clinic is not feasible. Further studies are needed to determine whether the findings reported could be extended to other research settings or patient populations. In addition, more research is still needed to support the use of telephone interviews to other clinical and psychiatric conditions, such as depression and alcohol use disorders.

Acknowledgments. The authors thank João Mazzoncini de Azevedo Marques, José Antonio Alves Vilela, Moyses Chaves, and Stella Mesquita for the collaboration in the data collection. This study was supported in part by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, São Paulo State, Brazil) (02/13197-2) and Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

da Universidade de São Paulo (FAEPA, Brazil) fellowships. J.A.S.C., A.S.F., and S.R.L. are recipients of Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil) fellowships. M.C.F. is recipient of an FAPESP fellowship.

Author contact: jcrippa@fmrp.usp.br, with a copy to the Editor: gpearson@snet.net

References

- Antony, M. M., Coons, M. J., McCabe, R. E., Ashbaugh, A., & Swinson, R. P. (2006). Psychometric properties of the social phobia inventory: Further evaluation. *Behavioral Research Therapy, 44*(8), 1177-1185.
- Aziz, M. A., & Kenford, S. (2004). Comparability of telephone and face-to-face interviews in assessing patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Practice, 10*(5), 307-313.
- Bush, T., Richardson, L., Katon, W., Russo, J., Lozano, P., McCauley, E., & Oliver, M. (2007). Anxiety and depressive disorders are associated with smoking in adolescents with asthma. *Journal of Adolescent Health, 40*(5), 425-432.
- Cacciola, J. S., Alterman, A. I., Rutherford, M. J., McKay, J. R., & May, D. J. (1999). Comparability of telephone and in-person structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) diagnoses. *Assessment, 6*(3), 235-242.
- Carlbring, P., Gunnarsdottir, M., Hedensjö, L., Andersson, G., Ekselius, L., & Furmark, T. (2007). Treatment of social phobia: Randomised trial of internet-delivered cognitive-behavioural therapy with telephone support. *British Journal of Psychiatry, 190*, 123-128.
- Charles-Jones, H., May, C., Latimer, J., & Roland, M. (2003). Telephone triage by nurses in primary care: What is it for and what are the consequences likely to be? *Journal of Health Services Research & Policy, 8*(3), 154-159.
- Coles, M. E., Turk, C. L., Jindra, L., & Heimberg, R. G. (2004). The path from initial inquiry to initiation of treatment for social anxiety disorder in an anxiety disorders specialty clinic. *Journal of Anxiety Disorders, 18*(3), 371-383.
- de Lima Osório, F., Crippa, J. A., & Loureiro, S. R. (2007). A study of the discriminative validity of a screening tool (MINI-SPIN) for social anxiety disorder applied to Brazilian university students. *European Psychiatry, 22*(4), 239-243.
- Del-Ben, C. M., Hallak, J. E., Sponholz, A. J., Marques, J. M., Labate, C. M., Contel, J. O., & Zuardi, A. W. (2005). Accuracy of psychiatric diagnosis performed under indirect supervision. *Revista Brasileira de Psiquiatria, 27*(1), 58-62.
- Edwards, E. M., & Werler, M. M. (2006). Alcohol consumption and time to recognition of pregnancy. *Maternal Child Health Journal, 10*(6), 467-472.
- Graham, K., Massak, A., Demers, A., & Rehm, J. (2007). Does the association between alcohol consumption and depression depend on how they are measured? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 31*(1), 78-88.

- Grant, B. F., Hasin, D. S., Blanco, C., Stinson, F. S., Chou, S. P., Goldstein, R. B., et al. (2005). The epidemiology of social anxiety disorder in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Clinical Psychiatry, 66*(11), 1351–1361.
- Keller, M. B. (2003). The lifelong course of social anxiety disorder: A clinical perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum* (417), 85–94.
- Keller, M. B. (2006). Social anxiety disorder clinical course and outcome: Review of Harvard/Brown Anxiety Research Project (HARP) findings. *Journal of Clinical Psychiatry, 67*(Suppl. 12), 14–19.
- Kessler, R. C. (2003). The impairments caused by social phobia in the general population: Implications for intervention. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 417*, 19–27.
- Lee, S., Lee, M. T., & Kwok, K. (2005). A community-based telephone survey of social anxiety disorder in Hong Kong. *Journal of Affective Disorders, 88*(2), 183–186.
- Lyneham, H. J., & Rapee, R. M. (2005). Agreement between telephone and in-person delivery of a structured interview for anxiety disorders in children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 44*(3), 274–282.
- Vilela, J. A., Crippa, J. A., Del-Ben, C. M., & Loureiro, S. R. (2005). Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 38*(9), 1429–1439.
- Wilson, I. (2005). Screening for social anxiety disorder in first year university students—a pilot study. *Australian Family Physician, 34*(11), 983–984.
- Wittchen, H. U., & Fehm, L. (2003). Epidemiology and natural course of social fears and social phobia. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum* (417), 4–18.
- Wright, A., Jorm, A. F., Harris, M. G., & McGorry, P. D. (2007). What's in a name? Is accurate recognition and labelling of mental disorders by young people associated with better help-seeking and treatment preferences? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 42*(3), 244–250.
- Zhang, W., Ross, J., & Davidson, J. R. (2004). Social anxiety disorder in callers to the Anxiety Disorders Association of America. *Depression and Anxiety, 20*(3), 101–106.

ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA *AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY*

**The Myth of Mitral Valve Prolapse in Anxiety Disorders: Lack of
Association with Panic Disorder and Social Phobia**

Filho AS^{1,5}, Maciel BC², Romano MMD², Lascala TF², Trzesniak C^{1,5}, Ferrari
MCF^{1,5}, Nardi AE^{4,5}, Martín-Santos R^{3,5}, Zuardi AW^{1,5}, Crippa JAS^{1,5}

¹ Department of Neuroscience and Behavior, Faculty of Medicine, University of
São Paulo. Ribeirão Preto, SP – Brazil

² Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
University of São Paulo. Ribeirão Preto, SP - Brazil

³ Department of Psychiatry, Institut Clínic Neurociències, IDIBAPS, CIBERSAM,
Barcelona, Spain

⁴ Laboratory of Panic and Respiration, Institute of Psychiatry, Federal University
of Rio de Janeiro. Rio de Janeiro - Brazil.

⁵ National Institute for Translational Medicine (INCT-TM), Brazil

ABSTRACT

Background: The discussion about the association between mitral valve prolapse (MVP) and anxiety disorders, especially panic disorder (PD) and social anxiety disorder (SAD), has been going on for over three decades, but the published results are insufficient to establish or to exclude an association between these conditions, with reported prevalence rates ranging from 0% to 57%. The validity of the previous results is exposed by important sample biases in case and control groups, widely differing diagnostic criteria for MVP, lack diagnostic reliability, and investigators not blind in relation to participants' diagnoses. There are no studies about this possible association using current diagnostic criteria for MVP. **Method:** A total of 232 volunteers diagnosed with PD (n=41), SAD (n=89) and healthy controls (n=102) underwent echocardiography evaluations for MVP. The exams were performed by two cardiologists specialized in echocardiography who were blind to the psychiatric diagnoses of the participants. We quantitatively evaluated subjects for MVP diagnosis using both current and older echocardiographic criteria. **Results:** There were no statistically significant differences among the groups in terms of MVP prevalence, whether using current diagnostic criteria (long-axis view: PD = 2.4%, SAD = 4.5%, healthy controls = 1.0%) or earlier criteria (apical four-chamber view: PD = 2.4%, SAD = 4.5%, healthy controls = 10.8%; M-mode: PD = 2.4%, SAD = 6.7%, healthy controls = 4.9%). Also, there were no significant differences regarding other morphological characteristics of the mitral valve, such as presence of mitral regurgitation (PD = 7.3%; SAD = 14.6%; healthy controls = 7.8%), mean valve thickness (PD = 2.34mm; SAD = 2.37mm; healthy controls = 2.31mm) or chordae elongation (PD = 2.4%; SAD = 4.5%; healthy controls = 4.9%). **Conclusions:** In this investigation, no association between PD or SAD and MVP was documented, regardless of the diagnostic criteria used, with prevalence rates similar to those reported for the general population. Thus, it seems necessary to demystify the relationship between this cardiac abnormality and PD and SAD in order to avoid unwanted influences for the patient and his psychiatric treatment.

INTRODUCTION

The discussion about the possible association between mitral valve prolapse (MVP) and anxiety disorders has been going on for about three decades, especially in relation to panic disorder (PD) and social anxiety disorder (SAD). However, the results published to date are insufficient to establish – or definitely exclude – this association (Margraf et al, 1988; Filho et al, 2008). In individuals with PD, the prevalence of MVP has been reported to range between 0% and 57%. In SAD, this association has been reported to happen in 26.7% of cases (Chaleby and Ziady, 1988). In both contexts, the validity of existing results is vulnerable to important sample biases in case and control groups, widely differing diagnostic criteria for MVP, lack of diagnostic reliability, and investigators not blind in regard to the participants' diagnoses (Margraf et al, 1988; Filho et al, 2008).

In the 1970s, M-mode echocardiography started to be used for the diagnosis of MVP. The discovery of a safe and easily performed method for the diagnosis resulted in the multiplication of studies on MVP and in the popularization of this diagnosis in clinical practice (Devereux et al, 1987; Weisse, 2007). On the other hand, a number of patients with complaints for which no clear clinical explanation was available, such as atypical thoracic pain, tachycardia, dizziness, fatigue, palpitations, and dyspnea – events that can occur in such anxiety disorders as PD and SAD – began to undergo echocardiographic evaluations, being frequently diagnosed with MVP (Weisse, 2007). Indeed, patients with MVP, PD or even SAD might share several clinical complaints (Liberthson et al, 1986; Weissman et al, 1987). This similarity between symptoms led to the speculation that anxiety disorders, and PD in particular, could be caused by MVP or, conversely, that anxiety disorders could provoke MVP (Pariser et al, 1978; 1979; Kantor et al, 1980; Gorman et al, 1981; Chaleby and Ziady, 1988; Katerndahl, 1993). The problem here lies in the fact that the M-mode has a potential acquisition bias and is not a reliable method when used isolated (Weiss et al, 1975; Markiewicz et al, 1978; Gorman et al, 1986; Dager et al, 1989; Gilon et al, 1999).

With the introduction of two-dimensional echocardiography, apical four-chamber view started to be used for the diagnosis of MVP; however, a high rate

of false positive findings was also reported with the use of this technique some years after its introduction (Morganroth et al, 1980; Warth et al, 1985; Hayek et al, 2005). At the same time, investigators realized that many of those patients diagnosed with MVP presented no increased risk of having any of the complications associated with this diagnosis (Jeresaty et al, 1975; Levine et al, 1988, Marks et al, 1989). In short, individuals with minor mitral valve abnormalities were being diagnosed with MVP because of their complaints and search for evaluation.

In the end of the 1980s, Levine and collaborators (1987; 1988; 1989) redefined the anatomy of the mitral valve and, consequently, of its prolapse, demonstrating with three-dimensional echo images that the mitral valve is saddle-shaped, which would help explain the faulty diagnoses performed using the apical four-chamber view. Since then, this echocardiographic view has not been considered as adequate for diagnosis of MVP. Current criteria define the presence of prolapse when one or both mitral valve leaflets present a superior displacement of more than 2 mm during systole in relation to a line connecting the annular extremities in the parasternal or apical long-axis view (Playford and Weyman, 2001; Hayek et al, 2005). The thickness of the mitral valve leaflets was also considered in order to classify prolapse as classic (>5mm) or non-classic (<5mm).

Curiously, although the current diagnostic criteria for MVP were established years ago, none of the studies investigating the association of this cardiologic condition with anxiety disorders used these criteria (Filho et al, 2008). Similarly, today's cardiology and psychiatry guidelines and handbooks still mention the possibility of this association when describing MVP and PD (ACC/AHA 2006 guidelines; American Psychiatric Association, 2009).

Because of the discrepancies described above, there is no consensus in regard to the existence of an association between MVP and anxiety disorders, despite the high individual prevalence of these conditions in the population. Thus, the objective of this study was to compare the prevalence of MVP in volunteers with SAD, PD, and healthy controls using old and current criteria for MVP diagnosis in an attempt to overcome the biases of previous studies.

MATERIAL AND METHODS

Participants

The total sample consisted of 232 volunteers, divided into three groups:

- SAD: 89 volunteers diagnosed with SAD according to DSM-IV criteria selected among the participants of a previous study that assessed the prevalence of psychiatric comorbidities in the SAD spectrum among university students (Filho et al, 2010). Participants' mean age was 23.4 ± 4.14 years, 59 (66.3%) were female, mean education was 11.93 ± 1.05 years, and mean duration of illness was 11.03 ± 5.30 years.
- PD: 41 volunteers diagnosed with PD according to DSM-IV criteria followed up at the Ribeirão Preto Medical School University Hospital. The mean age of participants in this group was 37.8 ± 9.03 years, 19 (46.3%) were female, mean education was 11.59 ± 3.57 years, and mean duration of illness was 11.12 ± 7.89 years.
- Control group: 102 healthy volunteers with no DSM-IV Axis I disorders as assessed with the SCID. The mean age of participants in this group was 22.3 ± 2.69 years, 67 (65.7%) were female, and mean education was 11.91 ± 0.95 years.

TABLE 1

Instruments

Psychiatric diagnoses were confirmed with the clinical version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV-CV – First et al, 1997), translated and adapted into Portuguese (Del-Ben et al, 2001), performed by three raters experienced in the use of this interview. An additional questionnaire was filled up with general information about each participant (gender, age, medications, psychiatric history, etc.).

The exclusion criteria used were: a) presence of organic brain syndromes; b) psychoactive substance abuse; c) presence of general medical conditions diagnosed from the patient's report or physical examination; d)

presence of other psychiatric disorders, except for remitted previous depressive episode and specific phobias, as assessed with the SCID-IV.

It is known that the joint hypermobility syndrome (JHS), a benign alteration of connective tissue, might play the role of a confounding variable between MVP and anxiety disorders. A number of studies have suggested that MVP and JHS may partake of similar physiopathological mechanisms (Grahame, 1982; Lewkonia, 1993; Tamura et al, 1994; Morgan and Grahame, 1996; Beighton et al, 1999). Also, some studies have found associations between anxiety disorders and JHS (Bulbena et al, 1988; Gago, 1992; Bulbena et al, 1993; Martín-Santos et al, 1998). Thus, we used the Hakim and Grahame questionnaire (Hakim and Grahame, 2003), translated and adapted into Portuguese (Moraes and Louzada-Junior, 2007), to evaluate the presence of JHS. The questionnaire is a self-rating instrument comprising five questions related to common signs of JHS and which are rated "yes" or "no". Two positive answers indicate the presence of the syndrome, with sensitivity and specificity values of 84% and 89%, respectively (Hakim and Grahame, 2003).

Using the instruments described above, participants were balanced in regard to the socioeconomic status, years of education and duration of illness, with the SAD and control groups also balanced in terms of age and sex (Table 1).

Procedures

The volunteers in the three groups were evaluated by two cardiologists specialized in echocardiography and blind in relation to the group the subjects belonged to. Echocardiography examinations were performed at the Doppler Echocardiography Laboratory of the Ribeirão Preto Medical School University Hospital using a commercially available ultrasound system (Philips, Andover, USA), model 5500 with a multifrequency transducer of 2.0-4.0 MHz.

Participants were evaluated at rest in left lateral decubitus. The parameters evaluated were: dimensions of left and right cardiac chambers, presence and grading of documented valve regurgitation. MVP diagnosis was based on current and well-established standardized criteria (Playford and Weyman, 2001) that define the presence of prolapse when one or both mitral

valve leaflets present a superior displacement of more than 2 mm during systole in relation to a line connecting the annular extremities in the parasternal or apical long-axis view (Playford and Weyman, 2001; Hayek et al, 2005). The thickness of the mitral valve leaflets was also considered in order to classify prolapse as classic (>5mm) or non-classic (<5mm).

In order to enable the comparison and generalization of results, the volunteers in our study were evaluated with older criteria in addition to current ones. Older criteria for MVP include:

- In two-dimensional evaluations using the apical four-chamber view: abnormal superior systolic movement (≥ 2 mm) of mitral valve leaflets, with prolapse displacement below the annular plane and into the left atrium (Alpert et al, 1984).
- In unidimensional evaluations using M-mode echocardiography: posterior systolic movement of the mitral valve equal to or above 3 mm (Devereux et al, 1987).

Quantitative measurements of the displacement of mitral valve leaflets in the parasternal long-axis view and in the four-chamber view, as well as of valve thickness, were obtained in order to be analyzed as continuous data. All the exams were recorded for subsequent evaluation by another cardiologist, also specialized in echocardiography, who was blind in relation to the patients' psychiatric diagnoses and to the results of the first evaluation. In case of disagreement, the exams were reviewed by the two specialists and by a third cardiologist also specialized in echocardiography in order to reach consensus.

The study was evaluated and approved by the Research Ethics Committee of the RPMSUH (process HCRP 7457/2005) and all volunteers provided signed informed consent to participate.

Statistical analysis

MVP prevalence data were analyzed using the chi-square test (χ^2) to check for statistically significant differences between groups. The continuous data of the echocardiography evaluations were compared using one-way analysis of variance (ANOVA). Duncan's post hoc comparisons were used when significant main effects were present. Clinical and demographic data were

also analyzed using ANOVA for continuous data and the chi-square test (χ^2) for nominal data.

All analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 17.0 (SPSS Incorporation, 2008), with the level of statistical significance set at $p \leq 0.05$.

RESULTS

No significant differences were found among groups in terms of educational level, socioeconomic status, and mean duration of psychiatric illness. The groups were also balanced in terms of the presence of JHS (PD = 39.0%; SAD = 42.7%; healthy controls = 47.1%) (Table1). The PD group had a higher mean age and a higher proportion of male individuals than the other two groups.

MVP prevalence

Using current criteria for the diagnosis of MVP, the analysis of the echocardiography results obtained with the long-axis view and a cut off value of 2 mm, the prevalence of MVP was of 2.4% in the PD group and 4.5% in the SAD group, both with no statistically significant differences in relation to healthy controls (1.0%).

TABLE 2

The analysis of mean valve displacement (PD = 0.28; SAD = 0.35; controls = 0.36) and of the prevalence of any valve displacement beyond the annular extremities during systole (PD = 19.5%; SAD = 23.6%; healthy controls = 26.5%) also failed to find any differences between the groups involved.

Additional data related to mitral valve morphology and function included the presence of elongated chordae tendineae (PD = 2.4%; SAD = 4.5%; healthy controls = 4.9%) and mitral regurgitation (PD = 7.3%; SAD = 14.6%; healthy controls = 7.8%) and were also statistically similar across groups. When found, mitral regurgitation cases were classified as mild or minimal, regardless of

group. Data on valve thickness were also similar across groups (PD = 2.34 mm; SAD = 2.37 mm; healthy controls = 2.31 mm).

It is important to mention that among those participants diagnosed with MVP only one presented mitral regurgitation (classified as mild), and two had elongated chordae tendineae. Additionally, none of the volunteers had significant valve thickening or classic prolapse (valve thickening above 5 mm).

MVP diagnosis using old criteria

In order to enable the comparison with evidence from previous studies investigating the association between anxiety disorders and MVP, the echocardiography examination included mitral valve measures in the apical four-chamber view and M-mode, even though such methods are currently considered inadequate for the echocardiographic diagnosis of MVP (Playford and Weyman, 2001; Weisse 2007; Filho et al, 2008).

TABLE 3

In the apical four-chamber view, the mean valve displacement (PD = 1.37; SAD = 1.60; healthy controls = 1.61) and the presence of any systolic valve displacement above the mitral annulus in this projection (PD = 68.3%; SAD = 78.7%; healthy controls = 73.8%) were measured, with no significant differences between groups. When the prevalence of MVP as established using this method was compared, a higher value was found in the healthy control group (PD = 2.4%; SAD = 4.5%; healthy controls = 10.8%), although this difference reached no statistical significance. Significant differences between groups in terms of MVP prevalence also failed to appear when echocardiography examination was performed using the M-mode (PD = 2.4%; SAD = 6.7%; healthy controls = 4.9%).

As expected, the agreement between the three echocardiography methods was low. In the MVP cases confirmed using the parasternal long-axis view, only half present the diagnostic in the M-mode and none in the apical four-chamber view. In addition, the prevalence of MVP in the total sample was higher when the older projections were used (parasternal long-axis view = 2.6%; apical four-chamber view = 6.9%; M-mode = 5.2%).

DISCUSSION

The present study was aimed at investigating the as yet unanswered question of whether or not an association exists between anxiety disorders and MVP. Some strengths of this investigation are worth mentioning. To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the association between MVP and PD or SAD using currently established criteria for MVP diagnosis. Moreover, the participants were evaluated using echocardiographic projections adopted in previous studies for the purpose of comparison. The groups involved were balanced in terms of the socioeconomic status, education, and psychiatric comorbidities. Also, particular care was taken to ensure the blind status of the two cardiologists performing echocardiography examinations in relation to the participants' psychiatric diagnoses.

The main finding of this study was that there were no differences in the prevalence of MVP among PD patients, SAD patients, and healthy controls, whether using current or older MVP diagnostic criteria. The prevalence rates of MVP found here are consonant with earlier – and more recent – evidence that sets such rates between 2% and 3%, with no gender-related differences and a constant distribution between 30 and 80 years of age (Freed et al, 1999; Playford and Weyman, 2001; Hayek et al, 2005).

When continuous echocardiography measures were compared, such as systolic valve displacement beyond the mitral annulus plane in the long-axis and the four-chamber views or mean valve thickening, no significant differences across groups were observed. These measures are important when considered in the context of the notion that there is a severity continuum of mitral valve alterations (Playford and Weyman, 2001), and also because they might reflect minor mitral valve alterations that could be associated with PD and SAD.

All the MVP cases diagnosed in our study, regardless of group, consisted of subtle structural valve abnormalities and were classified as non-classic (valve thickness <5 mm). Longitudinal studies describe leaflet thickening, which is directly related to myxomatous degeneration of the valve, as the main indicator of poor MVP prognosis (Nishimura et al, 1985; Marks et al, 1989). The question of whether non-classic prolapse could be a variant of normality is currently under discussion, with some authors suggesting that it could be a benign

anomaly of mitral anatomy or an intermediate stage in the spectrum of mitral valve abnormalities (Marks et al, 1989; Hayek et al, 2005; Weisse, 2007).

As expected, the diagnosis of MVP in the total sample was more frequent when older diagnostic criteria were used, being twice more frequent in the M-mode and almost three times more prevalent in the apical four-chamber view. Understandably, the reliability across the different methods was low, which is consonant with the results of earlier investigations (Playford and Weyman, 2001; Weisse, 2007). It is possible that methodological differences such as the fact that investigators were blind in relation to the participants' psychiatric diagnoses and the balance of the groups according to the presence of JHS could be accounted for the absence of statistical differences between the echocardiography projections used.

In fact, diagnosis of MVP associated to minor valve changes represents a challenge, so that, in some circumstances even under direct inspection the distinction between a normal and a prolapsed valve may be difficult (Playford and Weyman, 2001). Despite the intricate evolution of diagnostic criteria over time, echocardiography remains as the ideal method for the diagnosis of MVP because it permits the non-invasive visualization of both valve leaflets in relation to the mitral annulus. However, the inadequate use of the technique might bring about more problems than solutions for patients in general and for individuals with anxiety disorders in particular. Still today, it is common for psychiatrists to meet patients with PD, SAD or even other anxiety disorders who underwent cardiologic evaluation and were diagnosed with MVP. It is likely that, in a more accurate evaluation, a significant part of these patients would not have an MVP diagnosis according to current criteria (Weisse et al, 2007). Notwithstanding, the first word is enough to erroneously support the patient's notion that a cardiac problem exists to justify his or her symptoms. It might be said that, depending on the examiner's technique, it is possible to use the M-mode and the apical four-chamber view to build up a cardiologic explanation for the complaints of a patient who has no actual pathological cardiac substrate (Filho et al, 2008).

It is important to highlight that MVP usually has a benign nature. The initial hypothesis that MVP and anxiety disorders share such clinical manifestations as dyspnea, atypical thoracic pain, dizziness, palpitations, syncope, and fatigue is inadequate in itself, given that recent population studies

lend support to the notion that there is no association between such symptoms and MVP in the absence of congestive heart failure (Freed et al, 1999; Gilon et al, 1999; Playford and Weyman, 2001).

The main methodological limitations of our investigation refer to the sample size and to the fact that the PD group was not balanced with the other two groups in terms of age and gender. Nonetheless, all MVP cases found corresponded to minor or borderline structural changes and no differences were found across groups in terms of continuous echocardiography measures. Hence, even if a larger sample were recruited or if we had performed a population study, any possible associations would be infrequent and would refer mainly to subjects with minor MVP-related alterations. In respect to the balance between groups, the existing evidence from cohort studies on cardiovascular diseases show that prolapse diagnosis is not associated with age, having a similar distribution in the different decades of life according to current diagnostic criteria (Freed et al, 1999). This result is consistent with the pathology of prolapse, which suggests that myxomatous alterations, once settled, could evolve – but not disappear – with aging. Additionally, it is currently known that gender is not a factor to be considered in MVP (Freed et al, 1999), in contrast with results obtained using older echocardiographic criteria (Levy and Savage, 1987).

In conclusion, our results show no associations between PD or SAD and MVP, and all the valve abnormalities found were either small or borderline, regardless of the diagnostic criteria employed. The purported relationship between these conditions seems to be a matter of chance and of the conjunction of a number of historical factors in the process of diagnostic establishment. Accordingly, it is necessary to demystify the relationship between this cardiac anomaly and PD and SAD, since it might have important implications related to the acceptance of the diagnosis by patients and to their treatment, although population studies involving larger samples are still warranted and opportune to clarify this issue.

REFERENCES

1. Alpert MA, Carney RJ, Flaker GC, Sanfelippo JF, Webel RR, Kelly DL: Sensitivity and specificity of two-dimension echocardiographic signs of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1984; 54:792-796.
2. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. *Circulation*. 2006;114(5):e84-231.
3. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2009.
4. Beighton P, Grahame R, Bird H: *Hypermobility of Joints*, 3rd ed. London, Springer-Verlag, 1999
5. Bulbena A, Duró JC, Mateo A, Porta M, Vallejo J. Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders. *Lancet* 1988;2:69
6. Bulbena A, Duró JC, Porta M, Martín-Santos R, Mateo A, Molina L, Vallescar R, Vallejo J. Anxiety disorder in the joint hypermobility syndrome. *Psychiatr Res* 1993;43:59-68
7. Chaleby K, Ziady G. Mitral valve prolapse and social phobia. *Br J Psychiatry* 1988;152:280-281
8. Clemens JD, Horwitz RI, Jaffe CC, et al. A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1982;307:776-781.
9. Dager SR, Comess KA, Saal AK, et al. Diagnostic reliability of M-mode echocardiography for detecting mitral valve prolapse in 50 consecutive panic patients. *Compr Psychiatry* 1989;30:369-375
10. Del-Ben, et al. Test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV – Clinical Version (SCID-CV) translated into portuguese. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 23, p. 156-159, 2001.
11. Devereux RB, Kramer-Fox R, Shear MK, et al. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic, and prognostic considerations. *Am Heart J* 1987;113:1265-1280
12. Filho AS, Hetem LA, Ferrari MC, Trzesniak C, Martín-Santos R, Borduqui T, de Lima Osório F, Loureiro SR, Busatto Filho G, Zuardi AW, Crippa JA. Social anxiety

- disorder: what are we losing with the current diagnostic criteria? *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121(3):216-26.
13. Filho AS, Maciel BC, Martín-Santos R, Romano MM, Crippa JA. Does the association between mitral valve prolapse and panic disorder really exist? *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2008;10(1):38-47.
 14. First, M.B. et al. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Clinician Version (SCID-CV).* Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.
 15. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1999;341:1–7
 16. Gago J. Estudio de prevalencias y asociación de laxitud articular y trastornos ansioso-fóbicos en el medio rural (MD thesis). Barcelona, University Autònoma Barcelona, 1992
 17. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999;341:8–13
 18. Gorman JM, Fyer AF, Gliklich J, et al. Effect of imipramine on prolapsed mitral valves of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1981;138:977–978
 19. Gorman JM, Shear MK, Devereux RB, et al. Prevalence of mitral valve prolapse in panic disorder: effect of echocardiographic criteria. *Psychosom Med* 1986;48:167–171
 20. Guntheroth W. Link among mitral valve prolapse, anxiety disorders, and inheritance. *Am J Cardiol.* 2007 May 1;99(9):1350.
 21. Hakim AS, Grahame R. A simple questionnaire to detect hypermobility: na adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain. *Int J Clin Pract* 2003;57(3):163-66.
 22. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *Lancet* 2005;365(9458):507-518
 23. Jerasaty RM, Landry AB Jr, Liss JP. Silent mitral valve prolapse: analysis of 32 cases. *Am J Cardiol* 1975;35:146.
 24. Kantor JS, Zitrin CM, Zeldis SM. Mitral valve prolapse syndrome in agoraphobic patients. *Am J Psychiatry* 1980;137:467–469
 25. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1989;80:589–598
 26. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, et al. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *JACC* 1988;11:1010–1019
 27. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1987;75:756–767

28. Levy D, Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987;113: 1281–1290
29. Lewkonja RM. The biology and clinical consequences of articular hypermobility. *J Rheumatol* 1993; 20:220–222
30. Margraf J, Ehlers A, Roth WT. Mitral valve prolapse and panic disorder: a review of their relationship. *Psychosom Med* 1988;50(2):93-113
31. Markiewicz W, London E, Popp RL. Effect of transducer placement on echocardiographic mitral valve motion. *Am Heart J* 1978;96:555–556
32. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, et al. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1989; 320:1031–1036
33. Martin-Santos R, Bulbena A, Porta M, Gago J, Molina L, Duro JC. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1578-1583.
34. Moraes DA, Louzada-Junior P. Joint hypermobility diagnosis and prevalence in the Brazilian university students. *Annals of Rheumatic Disease* 2007;66:250.
35. Morgan AW, Grahame R. Special interest group report: Special Interest Group for Joint Hypermobility, April 1995, Glasgow. *Br J Rheumatol* 1996;35:392-393
36. Morganroth J, Jones RH, Chen CC, Naito M. Two-dimensional echocardiography in mitral, aortic and tricuspid valve prolapse: the clinical problem, cardiac nuclear imaging considerations and a proposed standard for diagnosis. *Am J Cardiol* 1980;46:1164–1177.
37. Pariser SF, Jones BA, Pinta ER, et al. Panic attacks: diagnostic evaluations of 17 patients. *Am J Psychiatry* 1979;136:105–106
38. Pariser SF, Pinta ER, Jones BA. Mitral valve prolapse syndrome and anxiety neurosis/panic disorder. *Am J Psychiatry* 1978;135:246–247
39. Pitcher D, Grahame R. Mitral valve prolapse and joint hypermobility: evidence for a systemic connective tissue abnormality? *Ann Rheum Dis* 1982;41:352-354
40. Playford D, Weyman AE. Mitral valve prolapse: time for a fresh look. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2(2):73-81
41. Tamura K, Fakuda Y, Yamanka N, Ferrans VJ. Structural abnormalities of connective tissue in floppy mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:32
42. Warth DC, King ME, Cohen JM, Tesoriero VL, Marcus E, Weyman AE. Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1173–1177
43. Weiss AN, Mimbs JW, Ludbrook PA, Sobel BE. Echocardiographic detection of mitral valve prolapse: exclusion of false positive diagnosis and determination of inheritance. *Circulation* 1975;52:1091–1096.
44. Weisse AB. Mitral valve prolapse: now you see it; now you don't: recalling the discovery, rise and decline of a diagnosis. *Am J Cardiol* 2007;99(1):129-133.

TABLES

Table 1 - Clinical and demographic characteristics of the PD, SAD, and healthy control groups

	Panic (n=41)	SAD (n=89)	Control (n=102)
Male/Female	22/19 ⁺⁺	30/59	35/67
Mean age (years)	37.8 (±9.03) ⁺⁺	23.4 (±4.14)	22.3 (±2.69)
Education (years)	11.59 (±3.57)	11.93 (±1.05)	11.91 (±0.95)
Duration of illness (years)	11.12 (±7.89)	11.03 (±5.30)	-
Mean socioeconomic level	2.16 (±0.69)	2.11 (±0.73)	2.22 (±0.87)
Joint hypermobility syndrome	39.0% (16)	42.7% (38)	47.1% (48)

* p < 0,05 compared to the Control group

+ p < 0,05 compared to the SAD group

Table 2 – Comparative data of MVP prevalence and other echocardiography parameters in the three groups

	Panic (n=41)	SAD (n=89)	Control (n=102)
Paraesternal long-axis view			
MVP prevalence	2.4% (1)	4.5% (4)	1.0% (1)
Mean valve displacement	0.28 (±0.59)	0.35 (±0.66)	0.36 (±0.64)
prevalence of any valve displacement	19.5% (8)	23.6% (21)	26.5% (27)
Mean mitral valve thickness	2.34 (±0.47)	2.37 (±0.50)	2.31 (±0.45)
Mitral insufficiency	7.3% (3)	14.6% (13)	7.8% (8)
Elongation of chordae	2.4% (1)	4.5% (4)	4.9% (5)

Without statistical differences among groups

Table 3 – Comparison between older MVP diagnostic criteria in the three groups

	Panic (n=41)	SAD (n=89)	Control (N=102)
Apical 4-chamber view			
Mean valve displacement	1.37 (±1.04)	1.60 (±0.97)	1.61 (±1.03)
prevalence of any valve displacement	68.3% (28)	78.7% (70)	79.4% (81)
MVP prevalence	2.4% (1)	4.5% (4)	10.8% (11)
MVP prevalence using the M-mode	2.4% (1)	6.7% (6)	4.9% (5)

Without statistical differences among groups

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)